



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 juillet 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.

Examen — Inscription — CASGEVY 4 à 13 × 10⁶ cellules /mL (β-thalassémie dépendante des transfusions TDT) (exagamilligrammeslogène autotemcel) (CT-20794)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On peut faire entrer l'experte.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le professeur Pondarre en situation de conflit d'intérêts.

(Professeur Corinne PONDARRE rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Corinne. On va voir dans une autre indication, CASGEVY, qui va nous être présentée par notre chef de projet, ensuite ce sera ton intervention, ensuite Sylvie Chevret pour les aspects méthodologiques.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la spécialité CASGEVY pour une demande d'inscription dans le droit commun, dans la β-thalassémie. Pour rappel, vous l'avez évaluée dans le cadre du droit commun et d'un accès précoce post-AMM il y a 15 jours dans l'indication de la drépanocytose.

CASGEVY, ou exa-cel, est une thérapie génique constituée de cellules souches hématopoïétiques CD34 + modifiées par la technologie CRISPR/Cas9 et qui s'administre par voie intraveineuse. Elle va nécessiter toute une préparation du patient avant la perfusion d'exa-cel, avec une étape de mobilisation et d'aphérèse permettant la collecte et l'édition génétique de cellules suivies d'une étape de conditionnement myéloablatif par busulfan. Elle permet de remplacer l'hémoglobine A manquante par de l'hémoglobine fœtale par édition génétique de cellules CD34+.

CASGEVY s'est vu octroyer une AMM conditionnelle en février 2024 dans le traitement de la β-thalassémie dépendante des transfusions chez les patients âgés de 12 ans et plus, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques et pour lesquelles un donneur apparenté HLA compatible n'est pas disponible.

Pour rappel, le produit est actuellement disponible en France dans le cadre d'un accès précoce et ce depuis janvier 2024 dans une indication restreinte aux 12-35 ans. Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR II dans la stratégie thérapeutique et un ISP.

La stratégie thérapeutique vous sera détaillée par le Professeur Pondarre par la suite. Globalement, le traitement de référence repose dans un traitement conventionnel qui consiste en un régime transfusionnel chronique afin de corriger l'anémie et l'érythropoïèse inefficace. Cela associe un traitement chélateur du fer à vie pour réduire la morbidité liée à la surcharge en fer au niveau cardiaque et au niveau hépatique.

A noter qu'une autre thérapie génique, avec un autre mécanisme d'action que CASGEVY, cette fois-ci par addition de gènes utilisant un vecteur viral, avait été évaluée par la CT en 2020. Il

s'agit de la spécialité ZYNTGLO, mais qui a été retirée du marché en 2022 à la demande du laboratoire pour des raisons commerciales.

Les données disponibles reposent sur deux études, l'étude pivot CLIMB-111 et une étude de suivi à long terme CLIMB-131 que vous avez déjà examinée lors de l'accès précoce. Pour CLIMB-111, il s'agit d'une étude mono-bras, dite de phase I, II, III, multicentrique, avec un suivi de deux ans ayant inclus 59 patients âgés de 12 à 35 ans, tous atteints de β -thalassémie dépendants des transfusions et éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ils sont tous sans donneurs HLA-compatibles disponibles, avec une répartition homogène entre les génotypes, ceux les plus sévères de type $\beta 0/\beta 0$ -like et ceux considérés moins sévères de type $\beta 0/\beta 0$ -non like.

Les résultats dont nous disposons sont ceux d'une analyse intermédiaire datant d'avril 2023 et réalisée à la demande de l'EMA. Ce sont les mêmes que ceux qui avaient supporté la demande d'accès précoce. Le critère de jugement est la proportion de patients atteignant une indépendance transfusionnelle pendant 12 mois, l'IT12, définie par une concentration d'hémoglobine supérieure à 9, calculée à l'aide d'une moyenne pondérée pendant 12 mois consécutifs sans transfusion. 54 patients ont reçu la perfusion de CASGEVY, 39 patients ont rempli le critère de jugement principal sur les 42 évaluable, soit 93 %, et 12 patients sont restés en attente d'évaluation.

À noter que sur les 59 patients inclus, nous sont sortis d'études pendant l'étape de mobilisation, 39 sur 42, c'est-à-dire que trois patients n'ont pas rempli le critère d'indépendance transfusionnelle pendant 12 mois. Tous étaient du génotype $\beta 0$ -like, deux adultes et un enfant.

Le critère de jugement secondaire hiérarchisé était le même que le principal, mais pendant six mois. On avait le même nombre de patients qui avaient atteint l'IT6 que ceux qui ont atteint l'IT12. La qualité de vie était exploratoire.

En termes de tolérance, les effets indésirables les plus fréquents étaient d'ordre hématologique, gastro-intestinaux, généraux en rapport avec le conditionnement. Il n'y a pas eu d'effets indésirables ayant conduit à l'arrêt de l'étude, pas de décès ou d'échecs de prise de greffe. On des effets indésirables graves les plus fréquents était la maladie veino-occlusive hépatique avec cinq patients. À noter qu'il y a eu un effet indésirable grave engageant le pronostic vital. On parlait d'hémorragie cérébelleuse sous-arachnoïdienne, jugée comme liée au busulfan, et un effet indésirable grave imputé ou possiblement imputé à l'exa-cel chez deux patients. On parlait là de lymphohistiocytose hémophagocytaire, de syndrome de détresse respiratoire aiguë, de prise de greffe retardée et de thrombopénie.

L'étude d'extension CLIMB-131 est une étude de cohorte non comparative dont l'objectif principal est d'évaluer la tolérance à long terme jusqu'à 15 ans. À la date du 16 avril 2023, 23 patients ont achevé l'étude 111 et sont rentrés dans l'étude de long terme 131, 5 étaient âgés de 12 à 18 ans et 19 étaient âgés de 18 à 32 ans. Le suivi allait de 25 à 51 mois. 19 patients ont eu un suivi entre deux et trois ans. 5 patients ont eu un suivi supérieur à trois ans et 1 patient a eu un suivi de presque cinq ans. L'indépendance transfusionnelle a été maintenue

pour les 23 patients. Les taux d'hémoglobine A et d'hémoglobine fœtale ont été maintenus. La proportion intracellulaire d'hémoglobine fœtale est restée supérieure à 90 % par rapport à l'hémoglobine totale.

Pour la tolérance, il n'y avait pas de nouveaux signes, pas de décès, pas d'apparition de tumeurs malignes ou de troubles hématologiques.

Pour rappel, nous sommes dans le cadre d'une AMM conditionnelle avec des résultats encore préliminaires. Au total, nous observons des signaux qui sont encourageants avec un taux de succès important. 39 patients sur 42, soit 93 % des patients ayant reçu CASGEVA ont atteint cette indépendance transfusionnelle pendant 12 mois. A noter que ce taux diminue à 87 % si l'on considère l'ensemble des patients inclus.

Cependant, il subsiste plusieurs incertitudes. En effet, nous ne disposons que d'une seule étude d'efficacité qui est non comparative, qui soulève plusieurs questions d'ordre méthodologique sur lesquelles le professeur Chevret interviendra. Par ailleurs, le professeur Pondarre reviendra sur les principaux éléments en discussion ci-dessous, à savoir : la question de la durabilité de l'indépendance transfusionnelle, étant donné que le suivi médian est de 23 mois et qu'on a un nombre restreint de patients qui est pour l'instant de 23, et des incertitudes concernant le potentiel curatif à moyen et long terme, notamment en raison de la dysérythropoïèse non totalement corrigée. Il y a également la problématique quant au mécanisme d'action de l'exa-cel qui va permettre la production d'hémoglobine fœtale, qui a une affinité augmentée pour l'oxygène par rapport à l'hémoglobine A, une libération moindre d'oxygène dans les tissus, ce qui interroge sur le seuil d'efficacité cible. La question de la tolérance à long terme avec des incertitudes sur la survenue de pathologies hématologiques potentiellement liées à la technologie CRISPR/Cas9. On parle là de coupure ADN *off-target* et au conditionnement de busulfan. Enfin la problématique du rendement, c'est-à-dire le rapport entre les cellules corrigées et injectées, qui est très variable d'un patient à l'autre.

Interviendront comme expert le Professeur Pondarre, pédiatre hématologue, et le Professeur Chevret pour l'expertise méthodologique.

Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup. Corinne, c'est à toi.

Mme PONDARRE. - Merci. Je ne reviens pas sur l'AMM. Globalement, la β -thalassémie dépendante des transfusions reste associée à une mortalité précoce. Il y a tout de même eu des progrès au cours du temps qui sont documentés, notamment dans les populations italiennes, qui sont vraiment celles où la prise en charge est bien acceptée.

Globalement, les progrès sont liés à deux grands axes : le régime transfusionnel est beaucoup mieux conduit. Cela a aussi été mieux pris en charge depuis le PNDS et les centres de référence en France, dans les années 2007. L'autre grand axe d'amélioration, c'est un meilleur contrôle de la charge en fer grâce à une meilleure évaluation des IRM et grâce aussi à un meilleur traitement et à la diversification des traitements chélateurs.

Dans le registre national français, il y a à peu près 800 patients qui ont des β -thalassémies. L'âge moyen au décès est de 33 ans. La première cause de décès est cardiaque et elle est liée à la surcharge en fer. Effectivement, cette maladie a une morbidité importante persistante. Elle aboutit à des comorbidités qui sont essentiellement liées aux complications de la surcharge en fer, induites par les transfusions dans les organes. Dans le registre français, si on prend la population des 117 patients qui ont une thalassémie transfuso-dépendante de plus de 35 ans, l'insuffisance cardiaque, en termes de prévalence, c'est 18 %, arythmie 25 %, il y a aussi le grand poids lié aux complications endocrines, hypogonadisme, hypogonadotrope, 61 %, hypothyroïdie et ostéoporose. Toutes ces complications augmentent clairement avec l'âge.

L'autre morbidité est liée au fait que cela reste une maladie invalidante du fait de la prise en charge, les transfusions régulières et la fatigabilité qu'on voit très peu chez l'enfant, mais qui est essentiellement aussi liée au seuil d'hémoglobine qui est admis en prétransfusionnel.

La stratégie thérapeutique recommandée, c'est le traitement conventionnel pour tous les patients qui associe des transfusions de globules rouges. Les recommandations sont de viser un taux d'hémoglobine prétransfusionnel entre 9 et 10,5 grammes, c'est-à-dire le maintenir suffisamment haut, supérieur à 9, parce que ce taux permet, chez l'enfant, d'observer une croissance et une activité normales. Cela permet de supprimer l'inflation érythroïde qui, elle, est responsable de déformation.

En dehors du traitement transfusionnel, bien sûr, le traitement chélateur de fer à vie qui est démarré dès les premières années de vie.

En termes d'alternatives thérapeutiques, en pratique, dès lors qu'un enfant est étiqueté β -thalassémie transfuso-dépendante, on recherche l'existence d'un donneur HLA intra-familiale. C'est fait quasiment très tôt après le diagnostic. S'il y a un donneur HLA familial, à ce moment-là, la greffe est recommandée et elle est faite aussi dès les premières années de vie. Vous voyez que dans le registre, l'âge médian à la greffe est de six ans. Il y a tout de même 30 % des patients qui arrivent d'ailleurs de la France dans le registre.

Plus récemment, les dernières recommandations du PNDS en 2021. Les équipes européennes, en particulier italiennes, rapportent des résultats de survie sans thalassémie à partir de donneurs du fichier des résultats similaires aux greffes géno-identiques intra-familiales. C'est vrai qu'on discute actuellement l'interrogation des fichiers pour ces patients qui n'ont pas de donneur dans la famille. En revanche, on les réserve, on les propose, ce n'est pas complètement recommandé, mais c'est à discuter, s'il y a un donneur qui est identifié 10/10. Dès lors que la HLA identité est moindre, 9/10, on ne les recommande pas. Pourquoi ? Même si la survie sans thalassémie est correcte, il y a tout de même un risque de maladie du greffon contre l'hôte. Effectivement, dans ces greffes, l'impact est à plus long terme, notamment sur la qualité de vie. On sait que la qualité de vie après la greffe est très liée à l'existence d'une GVH. Tout cela reste à évaluer.

Le seul comparateur cliniquement pertinent accessible en pratique courante en France, c'est le traitement conventionnel associé en transfusion de globules rouges toutes les trois à cinq

semaines et le traitement chélateur de vie. Effectivement, en l'absence de donneur HLA identique 10/10, qu'il soit intrafamilial ou phéno-identique, il n'y a pas d'alternative au traitement conventionnel et aucun traitement curatif. Il existe donc bien un besoin médical mal couvert qui reste quantitativement important.

La représentativité de la population étudiée est bien celle des malades vus dans la pratique. Dans le registre national, ce sont des données de 2023, il y a 446 patients qui, aux dernières nouvelles, étaient vivants et dépendants des transfusions. C'est l'indication du traitement. L'âge médian de la population était de 23 ans. On voit que 209 ont entre 12 et 35 ans qui est la population de l'étude CASGEVY. En termes de génotypes, il y a une bonne couverture du génotype le plus sévère dans le registre et dans l'étude.

En termes de choix du comparateur, c'est une étude non comparative simple bras et c'est le traitement conventionnel qui est le comparateur cliniquement pertinent.

En ce qui concerne les critères de jugement principal, en ce qui concerne la pertinence clinique, le critère jugement principal a été défini par une concentration d'hémoglobine supérieure ou égale à 9 grammes par décilitre, c'est une moyenne pondérée, pendant au moins 12 mois consécutifs sans transfusion. Ce taux d'hémoglobine est cliniquement pertinent lorsqu'il s'agit d'hémoglobine A. On l'a vu, c'est le taux qui est visé en prétransfusionnel sous traitement conventionnel par transfusion régulière. Pourquoi ? Parce qu'à ce taux, on sait que les enfants ont une croissance staturo-pondérale préservée, y compris au moment de la puberté, et cela réduit la fatigabilité.

Si on reprend l'ancienne étude de thérapie génique qui était ZYNTGLO, c'était aussi un taux qui avait été utilisé pour cette thérapie génique, mais cette thérapie génique produisait une hémoglobine dérivée de l'hémoglobine A.

Dans l'étude qui est l'objet de cette commission, l'hémoglobine produite est une hémoglobine fœtale, dont l'efficacité en termes de libération d'oxygène dans les tissus est moindre que pour l'hémoglobine A. Par gramme d'hémoglobine fœtale, la libération d'oxygène dans les tissus au niveau des capillaires, c'est là où se fait la libération de l'oxygène dans les tissus, est de 0,5 millilitre pour l'hémoglobine F versus presque 0,9 millilitre pour l'hémoglobine A. En faisant des calculs, on pourrait dire qu'en termes d'équivalence d'hémoglobine A, avec de l'hémoglobine fœtale, un taux d'hémoglobine au minimum 12 grammes par décilitre aurait été cliniquement plus pertinent.

La quantité d'effet observé est importante, car il s'agit d'une disparition complète des besoins transfusionnels après la thérapie génique pour les 39 sur les 42 patients qui ont atteint l'objectif principal. On voit que le bénéfice est rapide puisque, en général, en médiane, un mois après l'administration du produit, il y a la dernière transfusion de globules rouges. On voit aussi que le bénéfice est durable. Avec le recul un peu plus important, on est à 24 mois, mais on voit qu'aucun des patients qui a atteint l'indépendance transfusionnelle à 12 mois a eu besoin de transfusion à distance. Pour tous ceux qui avaient atteint l'indépendance transfusionnelle, cela s'est maintenu.

Quand on regarde le taux d'hémoglobine obtenu après la thérapie génique, il est tout de même très bon puisque, en médiane, il est à 13 grammes à 12 à 24 mois, donc c'est un effet important. Mais quand on regarde les ranges, on voit que finalement, il y a une variabilité. Typiquement, si on prend le taux d'hémoglobine à 12 mois, vous voyez qu'il y en a qui sont à 10, d'autres à 17, ce sont les minimales, maximales. A 24 mois, c'est à peu près pareil, 10 et 17. On a tout de même des signes qui traduisent une hémolyse persistante. À 12 mois, le taux de réticulocyte, on voit qu'il y a des maximales à 577, ce qui fait qu'on ne peut pas dire que c'est quelque chose de curatif. Il y a vraiment une hémolyse importante. Et on voit que ça se maintient à 24 mois puisqu'on a toujours des patients qui ont des réticulocytoses augmentées. Pour moi, c'est très certainement de l'hémolyse persistante parce qu'il y a des taux de bilirubine libres qui sont aussi élevés.

Pour ces patients qui sont en dessous de la médiane, qui ont une réticulocytose persistante et une hémolyse persistante, sachant qu'ils produisent de l'hémoglobine fœtale, il y a vraiment une incertitude quant à l'effet curatif du produit. On pourrait dire peut-être qu'ils vont plutôt évoluer comme des thalassémies intermédiaires avec, bien sûr, pas besoin de transfusion régulièrement, mais survenue d'une dysérythropoïèse à moyen et long terme. Cette dysérythropoïèse aura besoin d'être surveillée.

En ce qui concerne la tolérance du produit, les effets indésirables sont globalement ceux attendus avec un traitement de conditionnement myéloablatif par busulfan et une greffe de cellules souches hématopoïétiques. On voit en particulier la toxicité hépatique, qui est plus fréquente dans les thalassémies, est la même. Il y a une thrombopénie qui est plus longue, mais qui globalement est gérable avec des transfusions plaquettaires. Il y a également la gonado-toxicité.

En ce qui concerne le rendement, c'est à partir des cellules CD34 du patient combien vont être modifiées et combien peuvent être transfusées au patient. Toutes les cellules qui ont été modifiées sont réinjectées au patient, c'est ce qui nous est dit. On a eu des données précises patient par patient à notre demande. On voit que ce rendement va de 5 à 60 %. En moyenne, il est de 20 % par rapport aux cellules envoyées et qui sont de qualité. Ce sont des cellules de bonne qualité qui sont envoyées avec un rendement qui, globalement, est de 20 %.

La question qu'on peut se poser c'est si la qualité de ces cellules CD34 modifiées produites est identique d'un patient à l'autre ? Varie-t-elle en fonction du rendement ? Un mauvais rendement veut-il dire mauvaise qualité de cellule CD34 avec le potentiel souche ? On ne sait pas. Visiblement, il y a des patients, probablement, qui ont dû subir plusieurs cycles de mobilisation du fait d'un problème de rendement de fabrication sur le premier cycle.

En conclusion, c'est une nouvelle modalité de prise en charge avec un traitement en perfusion unique apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité, puisque c'est un arrêt des transfusions et de l'apport de fer lié aux transfusions, l'amélioration de la qualité de vie. On montre aussi qu'avec l'arrêt des transfusions, il y aura un allègement considérable des traitements oraux, notamment chélateurs de fer. Il n'y a pas de risque de GVHD, mais un allègement du parcours de soins.

La place du médicament dans la stratégie thérapeutique. Dès lors qu'aucun donneur HLA compatible intrafamilial n'est identifié, ce médicament peut avoir sa place. Par rapport à la greffe en situation phéno-identique, comme elle est associée à un risque plus important de GVH, il me semble que le médicament pourrait avoir une place même avant la greffe phéno-identique, y compris en situation d'HLA compatibilité 10/10.

La population cible, pour moi, doit être limitée à celle de l'accès précoce, c'est-à-dire 35 ans maximal, puisqu'on n'a pas de données qui évaluent les risques d'un conditionnement myéloablatif dans la population thalassémique à partir de 35 ans, on n'a aucune donnée. Je rappelle que si on regarde l'expérience des greffes de cellules souches hématopoïétiques chez les adultes thalassémiques en France, vous voyez que sur les 63 patients greffés entre 2008 et 2018, seuls 3 ont plus de 18 ans. Donc clairement, on n'a pas l'expérience au-delà de 35 ans.

En ce qui concerne les recommandations particulières, pour moi, les patients doivent être inscrits dans un programme de suivi à long terme afin de mieux évaluer la sécurité et l'efficacité de CASGEVY. Cela inclut le recueil des données du PUT-RD qui avait été discuté en accès précoce dans le registre national des thalassémies.

Je continue à penser que les femmes doivent être informées dans la notice d'information des incertitudes quant au déroulement des grossesses à distance de la thérapie, parce que le transfert d'oxygène de la mère vers le fœtus se fait grâce à un différentiel d'affinité d'hémoglobine.

C'est tout ce que j'avais retenu.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup. Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. Je vais aller vite puisqu'on l'a déjà vu pour l'accès précoce. La première chose à dire, c'est que c'est un essai de phase I, II, III, ce qui est assez rare, non comparatif. J'ai fait une étude de la littérature qu'on a publiée cette année où on a trouvé 190 études de phase III non comparative depuis la nuit des temps dans la littérature. Mais des I, II, III, je n'avais pas cherché.

Ils ont planifié l'essai, c'est ce pour quoi on m'avait sollicitée au départ avec un schéma séquentiel groupé avec trois analyses intermédiaires qui étaient planifiées. Ils ont utilisé une méthode exacte pour calculer la probabilité de conclure à tort à une différence qui n'existe pas sous différentes hypothèses, mais avec une méthode qui leur est propre, qui n'a pas été publiée. Ils optimisent le choix. Faire un calcul exact, c'est facile, mais choisir les bornes pour faire ce calcul est moins simple. Ils disent qu'ils optimisent le choix de ces bornes pour contrôler le risque alpha, mais sans qu'on ait vraiment de détails sur la façon dont c'est optimisé. Cela dit, ça ne va pas être vraiment le problème.

Comme sur la drépanocytose, ils n'ont pas appliqué les analyses intermédiaires prévues, donc ils n'ont pas appliqué leur schéma séquentiel tel qu'il était planifié. Cela dit, comme leur

hypothèse nulle c'était 50 %, on est suffisamment loin. On va le voir pour espérer que cela n'ait pas d'impact sur les conclusions de l'essai.

La deuxième chose, c'est que c'est un schéma d'administration du traitement, comme on l'a vu avec les CAR-T, qui nécessite tout de même un parcours du combattant : vous choisissez de donner ce traitement à quelqu'un, et avant qu'il le reçoive, il va se passer un certain temps, notamment parce qu'on doit les prélever. Dans l'essai, ils ont reçu une à quatre mobilisations. Puis, pendant que les cellules sont manipulées, les malades reçoivent un conditionnement et les cellules sont réinjectées. Le laboratoire a pris le parti de ne pas rechercher à estimer un effet sur l'ensemble des sujets qui ont été prélevés pour recevoir ce traitement, mais simplement sur ceux qui l'ont reçu effectivement.

Je pense que c'est vraiment une des limites des résultats. La première que je vois, c'est de raisonner uniquement sur ceux qui ont réussi à être réinjectés, alors qu'on l'a vu, ce n'est pas 100 % des sujets traités.

La deuxième chose, c'est qu'ils ont en plus restreint leur analyse à un suivi de 14 mois. Ça peut se comprendre puisque leur critère de jugement est une moyenne pondérée sur toutes les visites, même si en définitive, comme les deux dernières visites sont effectuées à des intervalles plus longs que les premières, ça revient à supposer que les valeurs d'hémoglobine entre les points sont... J'imagine qu'ils ont fait une interpolation entre les points, on ne sait pas trop. Ça donne plus de poids aux valeurs tardives qui ont été mesurées, mais je vous l'avais déjà dit.

La première estimation du taux de réponse sur 44 malades, je l'oublierai. Je garderai plutôt à minima la deuxième, voire la troisième. Ça m'amène d'ailleurs à dire que, eu égard au temps écoulé depuis la présentation de ces résultats, je ne comprends pas pourquoi on n'a pas une actualisation alors qu'il y a plusieurs mois, il y avait 12 inclus qui avaient un suivi inférieur à 14 mois. J'imagine que maintenant, ils sont moins que 12.

Enfin, vous avez parlé de la pertinence clinique. Je voulais aussi insister sur la population très hétérogène, que ce soit en termes d'âge, puisqu'ils ont entre 12 et 35 ans, et en termes d'hémoglobine fœtale puisque, à l'inclusion, ça variait, autant que je me souviens, de 0 à 74 % pour des valeurs d'hémoglobine qui variaient de 7 à 14. Je voulais aussi avoir le retour de l'expertise sur cette hétérogénéité.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci. Peut-être que je repasse la parole à Corinne avant de passer aux questions.

M^{me} PONDARRE. - Sur l'hétérogénéité, je suis tout à fait d'accord. Néanmoins, pour moi, ce sont des erreurs. Il y a une hétérogénéité, certainement, dans les patients, parce qu'on disait avant qu'il fallait au moins huit épisodes transfusionnels dans l'année pour dire qu'on était dépendant des transfusions. Là, c'est plutôt cinq. Pourquoi pas ? C'est tout de même des dépendants des transfusions. Mais quand on regarde, par exemple, les trois patients qui n'ont pas atteint l'objectif principal, il y en a un qui a 6 en taux d'hémoglobine, alors que normalement, on doit être tous à 19. Il y en a un qui a 14, ce qui est impossible en

prétransfusionnel, je ne sais pas lequel ils ont pris, et l'autre qui est à huit. On leur a dit que ce n'était pas très cohérent. Ils ont dit : « c'est ce que les investigateurs nous ont donné », mais sans comprendre que le 14, c'est impossible. C'est comme ça. C'est vrai, comme ils sont tous transfuso-dépendants, quand on transfuse bien un patient, on doit abaisser l'hémoglobine fœtale. S'il y a de l'hémoglobine fœtale, ce sont les cellules du patient. Or, normalement, on doit les transfuser bien pour que le taux d'hémoglobine fœtale soit inférieur à 5 %, donc oui, il y a des incohérences.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Serge Kouzan.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais savoir si, dans l'évaluation de l'efficacité de ce régime, c'était expliqué par un taux de chimérisme variable en fonction des dons.

M^{me} PONDARRE.- Le chimérisme, vous parlez d'allèle modifié, c'est ça ?

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui, c'est ça.

M^{me} PONDARRE.- On a la population globale dans le sang et dans la moelle osseuse, c'est autour de 70 % d'allèle modifié. Les trois patients qui n'ont pas atteint l'objectif principal, j'avais demandé, sont à peu près identiques aux autres. Mais c'est sûr qu'il y aura une hétérogénéité. J'aurais bien aimé qu'on regarde ceux qui ont une hémolyse persistante, par exemple, puisqu'il y en a la moitié. Ont-ils moins d'allèles modifiés ? Mais cela n'a pas été fait. On peut penser qu'en fonction de l'efficacité de modification des cellules et de prise de ces cellules modifiées dans la moelle osseuse, il pourrait y avoir un effet différent.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'ai oublié de dire pourquoi ils n'avaient pas présenté de comparaison à la greffe de moelle, par exemple. Puisqu'on est dans une situation où l'absence d'un donneur ou l'existence d'un donneur s'apparente à une variable instrumentale, c'est-à-dire ce qu'on appelle aussi une randomisation mendélienne. Je l'avais dit pour la drépanocytose et je le redis aujourd'hui. Je trouve que cette comparaison avait un sens et c'est dommage que le laboratoire ne l'ait pas fourni, puisqu'ils sont censés être éligibles aussi à la greffe de moelle.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'avais quelques commentaires pour Corinne et pour Sylvie. Pour Corinne, déjà, je suis tout à fait d'accord avec ce que tu as dit sur les femmes enceintes. Cela me paraît important de le mentionner. Si on devait donner une évaluation, nommément un SMR conditionnel, ce qui n'est pas impossible parce qu'on l'a déjà fait dans ce contexte, considérerais-tu comme élément prioritaire de cette conditionnalité étant donné toutes les réserves que tu as mises toi-même ? C'est ma première question.

La deuxième question, c'est sur l'âge. On s'est questionné au niveau du bureau sur l'âge limite, mais peut-être que cela n'a pas de sens. On s'est dit : que ferait-on pour un patient de 35 ans et demi ? N'y en a-t-il pas ? Penses-tu que ce n'est pas pertinent ? Penses-tu qu'il faudrait se donner la possibilité d'assouplir cette limite supérieure, même en l'absence de patients, sauf si on devait définir un risque particulier dans cette tranche d'âge, qui est une tranche d'âge dans l'absolu assez peu à risque ?

M^{me} PONDARRE.- En ce qui concerne l'âge, c'est vrai que même pour l'accès précoce, je m'étais dit peut-être jusqu'à 40. C'est vrai qu'ils vont passer en RCP, il faut voir déjà les comorbidités. C'est vrai qu'à 36 ans, on n'a pas forcément le même âge physique. Après, même en termes de mobilisation, les patients plus jeunes mobilisent mieux que les patients plus âgés, c'est le chef de projet qui avait regardé. C'est donc déjà un peu plus compliqué. Je trouve qu'on a besoin d'avoir de l'expérience. Vraiment, le conditionnel, c'est parce qu'il faut qu'on apprenne de ce qui va être fait, parce que ça ne va pas forcément être si facile que ça.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK pour l'âge, j'entends bien. Tu es d'accord pour en rester là ? Ça me va, mais je préfère l'entendre de ta part.

M^{me} PONDARRE.- Oui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pour la conditionnalité, qu'est-ce qui te semble être les critères les plus pertinents ?

M^{me} PONDARRE.- Que veux-tu dire par conditionnalité ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Chaque fois qu'on donne un avis conditionnel, il faut qu'on lève à un moment donné cette conditionnalité sur des critères précis qu'on expose à l'industriel.

M^{me} PONDARRE.- C'est le retour de ce qui va être fait. Vraiment, ce qui est important, c'est : on va traiter des patients, aura-t-on enfin les données sur comment ils ont été pris en charge ? L'étape avant la thérapie génique de transfusion nous semble clé pour que ça soit efficace. Or, on n'a aucune donnée, et c'est clé, certainement. Ce que je voudrais dans un an, c'est : donnez-nous ces données pour qu'on puisse au moins apprendre de ce qu'on fait. Or, en l'absence de ces données, on ne pourra pas apprendre. Ceux qui marchent moins que les autres, on ne saura pas pourquoi. C'est ce qui est dommage pour moi.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Nous aussi, c'est pour ça qu'on envisage cette possibilité.

Enfin un rapide commentaire à Sylvie. Tu as parlé des sujets qu'on n'a pas réinjectés et qui n'ont pas été exposés au traitement. C'est comme pour la drépanocytose, on avait un peu ce cas de figure aussi, si tu te rappelles. Ce sont des patients qui ont été préparés, mais finalement pas traités, donc non exposés aux produits qu'on analyse. Ça me gêne un peu de les mettre dans le même sac. C'est vrai que c'est le problème de l'intention de traiter et des patients traités. Je trouve que pour analyser vraiment les résultats et les effets collatéraux du traitement, ça me gêne un peu dans ce contexte. J'ai tort ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Si on réfléchit à ce qu'on a entendu ce matin, c'est une situation différente. On a réagi complètement différemment. Il me semble que c'est dès que vous prélevez les cellules aux patients que vous allez les envoyer au laboratoire pour qu'il les manipule, c'est un statut de médicament. Qu'après, on ne soit pas en capacité à cause de l'état du patient de les réinjecter, ça me semble un autre problème. De toute façon, vous êtes médecin, donc la stratégie thérapeutique, c'est de le proposer aux malades. Après, interpréter les résultats et l'évolution, etc., ce qui nous manque cruellement, c'est un groupe contrôle.

La comparaison non randomisée, mais avec ce qu'on appelle une randomisation mendélienne aux malades qui étaient justement éligibles à une greffe et qui ont eu une greffe est possible. Je ne comprends pas pourquoi elle n'est pas proposée. Je demanderai ça comme levée de l'incertitude, c'est avoir une comparaison directe à des malades allogreffés, par exemple. Je ne sais pas ce qu'en pense l'experte.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pour que Corinne comprenne bien, ce matin, on a parlé de CAR-T dans le myélome. C'est un peu différent tout de même, le principe du CAR-T et de la thérapie génique.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- En même temps, tu prélèves des cellules dans les deux cas après avoir mobilisé. En quoi c'est différent ? Ces cellules sont traitées au laboratoire *in vitro* puis réinjectées. Quand va-t-on acheter le médicament ? C'est peut-être la question à se poser. L'achète-t-on au moment où on envoie les cellules au laboratoire ou une fois que le malade est réinjecté ? Je ne crois pas qu'on le paye le médicament quand le malade est réinjecté. Il ne me semble pas. Pour le patient, le parcours du combattant commence au moment où on tente ces mobilisations. Je ne suis pas sûre que les mobilisations ne soient pas indemnes d'effets secondaires. Pour moi, c'est un tout, mais peut-être que j'ai tort.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Corinne, qu'en penses-tu ?

M^{me} PONDARRE.- Quand il y aura un donneur HLA identique intrafamilial, on n'ira pas vers la thérapie génique. Il y a des questions de coût, on connaît moins de choses, on n'a pas assez de recul. C'est aussi pour cela que ce n'est pas un vrai comparateur dans le sens où ça ne sera pas l'un versus l'autre. C'est quand il n'y a pas de donneur HLA identique. Après, c'est vrai, je suis d'accord, que la mobilisation a une toxicité. Ce n'est pas négligeable, loin de là.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est ça le problème. C'est pour cela que ça doit être intégré dans la chaîne d'évaluation. C'est parce que cette mobilisation a elle-même des effets qui sont potentiellement délétères pour le patient.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais elle n'est pas spécifique.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Si on commence plus tard, on omet tous ces problèmes. C'est comme si tu les mettais sous le tapis pour les patients.

M^{me} PONDARRE.- Elle est spécifique, parce que dans la greffe allo, c'est le donneur qui donne, donc on a zéro souci. Alors que là, c'est le propre patient qui lui-même doit avoir une stimulation, et ce n'est pas simple.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai.

M^{me} PONDARRE.- Encore plus dans la population de drépanocytaires, où ce sera beaucoup plus dangereux, je dirais. Mais même en population thalassémique, ce n'est pas rien. C'est pour cela, excuse-moi Pierre, quand tu disais la conditionnalité. L'autre élément clé, c'est pour moi le rendement. Qu'est-ce qui explique ces rendements ? Tous les laboratoires font-ils comme cela ? Je n'en ai aucune idée. Cela veut dire qu'il y a plusieurs patients qui ont dû être

restimulés, c'est-à-dire un deuxième cycle. Cela veut dire d'abord voie centrale. Cela veut dire deux facteurs, risque thrombotique. Ce n'est pas rien. Et quand il y a un échec de rendement, que fait-on ? On devrait avoir des données là-dessus, il me semble. Je ne sais pas qui a un regard là-dessus. C'est l'autre condition importante.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Serge Kouzan.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voudrais reposer la question des femmes enceintes. Quand on voit les différences d'affinités, comment pourrait-on envisager un transfert d'oxygène entre un fœtus qui a de l'hémoglobine fœtale et une mère qui a 100 % d'hémoglobine fœtale ? Peut-être y aura-t-il une contre-indication absolue de grossesse ou va-t-il y avoir un avortement spontané très rapide ?

M^{me} PONDARRE.- Je n'en sais rien. On peut penser que les femmes qui auront un taux d'hémoglobine total, peut-être plus élevé... Je ne sais pas comment cela va pouvoir se faire, à vrai dire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On ne peut pas l'inventer non plus. Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup pour vos différentes analyses. Je voulais poser la question de l'occurrence du syndrome d'activation macrophagique, comme on le disait à la grande époque. Maintenant c'est lymphohistiocytose hémophagocytaire. Quelle est sa fréquence attendue ? On est pour l'instant à 2 % sur notre population. En sachant que le patient a fait manifestation pulmonaire gravissime, qu'est un SDRA, cela vous choque-t-il ou pas ? Est-ce attendu ? Est-ce 2 % extrapolable ?

M^{me} PONDARRE.- Attendu, je ne sais pas, mais tout de même, dès lors qu'on fait un conditionnement myéloablatif, il y a toujours un risque infectieux et d'activation lymphocytaire parce qu'il y a un déficit immunitaire. Je ne peux pas donner la fréquence en population générale de greffe, néanmoins, cela arrive.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est compliqué, on a des milliers de pages. J'ai du mal à trouver le détail complet du cas, mais il n'est pas infectieux, si ? Je ne le vois pas apparaître comme cela. Je vois HLH, ARDS.

M^{me} PONDARRE.- Je ne sais pas jusqu'où ils sont allés chercher en termes de recherche infectieuse. Parfois, c'est viral. Je ne sais pas non plus jusqu'où ils sont allés.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Ils nous mettent reliés au busulfan et à l'exa-cel. Ce n'est pas comme avec le GSSF ? Ce n'est pas médicamenteux ?

M^{me} PONDARRE.- Ce serait tout de même sacrément à distance, parce que c'est bien après la réinjection. Ce que je veux dire, c'est que si c'était le GSSF, le plix à force, se verrait avant, je pense, qui déséquilibrerait le système immunitaire.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- OK, je n'avais pas le détail. Pour vous, c'est peut-être infectieux ?

M^{me} PONDARRE.- Oui, au moment de la période de déficit immunitaire. C'est une réponse anormale immunitaire, souvent à un stimulus qui est souvent infectieux dans le contexte du post-greffe.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci.

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

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Une fois traités, si j'ai bien compris, les patients vont avoir de façon définitive une hémoglobine très largement prédominante qui est une hémoglobine à haute affinité pour l'oxygène, et donc potentiellement tout au long de leur vie une hypoxie tissulaire relative, par rapport à l'état normal. Je voulais savoir si on avait une idée, soit sur d'autres pathologies, soit sur des modèles animaux, de l'effet à long terme d'une telle potentielle hypoxie tissulaire chronique.

M^{me} PONDARRE.- Il y a des patients qui ont des modifications génétiques de façon homozygote sur les deux allèles qui produisent de la F, c'est-à-dire qu'ils ne font pas de switch. Il y en a quelques-uns. Ce qu'on sait de ceux-là c'est qu'ils n'ont a priori pas d'hémolyse. Le plus souvent, justement, comme il y a une hémoglobine un peu hyper affine, ils ont des taux d'hémoglobine très élevés, ils vont plutôt être à 17. C'est peut-être parce qu'ils ont un taux d'hémoglobine plus élevé que finalement, pour les tissus, c'est bon.

Après, chez ces patients, on n'a pas de suivi à très long terme. Dans la littérature, on a des données biologiques, mais on n'a pas de revue pour ces patients, pour savoir comment va leur cerveau, des choses comme ça. Le plus souvent, ils sont polyglobuliques. Ce qui veut bien dire que pour les tissus, il faut amener plus d'hémoglobine pour arriver à perfuser. Pour la population des patients traités, ceux qui ont un CS17, probablement qu'eux n'auront pas de souci. C'est ceux qui sont un peu plus bas, voire ceux qui ont des réticulocytes très élevés.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Ilhem Chekroun.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Bonjour. Juste une question. En cas d'échec de traitement, soit parce qu'ils ont été prélevés et qu'ils n'ont pas pu avoir le traitement, ou en cas d'échec de Guerini, soit parce qu'il y a eu des problèmes de tolérance d'hémato-histiocytose, la greffe est-elle possible ou quelle est la stratégie ? Y a-t-il des données pour ces patients ?

M^{me} PONDARRE.- Des patients qui auraient été stimulés pour être mobilisés et qui ne seraient pas greffés après ?

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Ceux-là et ceux qui ont finalement été traités et pour lesquels soit il y a eu un effet indésirable grave ou parce qu'au final, le traitement n'a pas marché ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils n'ont pas de donneur.

M^{me} PONDARRE.- Les effets indésirables graves, ils ont récupéré. La thrombopénie, l'hémorragie, ils l'ont récupérée après, et la lymphohistiocytose aussi. Il n'y a pas eu de décès.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Du coup, la stratégie thérapeutique, au final, peut-on greffer ces patients ou on ne fait rien ?

M^{me} PONDARRE.- Ils ont fait ces effets indésirables après la greffe, donc ils ont eu le traitement.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Dans cette étude, ils n'ont pas de donneurs compatibles, donc ils ne peuvent pas être greffés. Ou ils ont peut-être des aplo maintenant. Ils font des aplo, j'imagine.

M^{me} PONDARRE.- Ça dépend de quel effet indésirable vous parlez. Mais si c'est ceux qui ont été mobilisés, trois sont sortis de l'étude, qui ont été mobilisés mais qui ne sont pas allés jusqu'au traitement, c'était parce que l'un ne voulait pas de deuxième mobilisation et les autres étaient inquiets. Il n'y a eu que ces trois. Ces trois-là, si un jour ils ont un donneur ou s'il y a un donneur phéno, ils vont pouvoir. Ce n'est pas parce qu'ils ont été mobilisés qu'ils ne pourront pas être greffés avec un donneur phéno, par exemple.

Maintenant, ceux qui ont reçu le conditionnement busulfan et qui ont reçu le CASGEVY après, là, il n'y a pas eu de décès. Et faire deux conditionnements myéloablatifs, ça, c'est tout de même toxique. On le fait chez l'enfant parfois, mais c'est tout de même très toxique pour les organes. Je ne sais pas si j'ai répondu à la question.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Si, très bien. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Dernière question et dernière réponse très rapide, s'il vous plaît, à toutes les deux, Clara.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- C'est vraiment juste pour appuyer la demande de Sylvie d'évaluer le traitement dans la population qu'on va considérer en intention de traiter. Parce que ce qu'on évalue, ce n'est pas uniquement l'efficacité pure du médicament, mais toute la stratégie. Ça passe par la mobilisation, réussir à produire les cellules, conditionner, etc. On ne peut pas ne serait-ce que communiquer au patient : « vous avez une efficacité de 95 % si, et seulement si, on arrive à vous réinjecter avec les cellules. » Ce n'est pas possible. C'est dès lors que le patient rentre dans la prise en charge qu'il faut qu'on soit en mesure, à partir de ce moment-là, de lui dire quelle va être l'efficacité du traitement.

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

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Et le risque lié à la mobilisation.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup, Corinne, pour ta présentation très claire et tes réponses à nos questions tordues. Merci et bonne fin de journée.

(Professeur Corinne PONDARRE quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous encore des questions ou des commentaires ? Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, il me semble qu'il y a un élément extrêmement important qui a été un peu soulevé par Serge, qui est de savoir s'il ne faut pas réserver ce traitement aux garçons.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Elle ne l'a pas dit. Elle est très sensible à cela, il me semble qu'elle l'aurait peut-être dit.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- À partir du moment où elle dit qu'elle n'est pas capable de répondre à la question sur le risque fœtal à l'occasion d'une grossesse, cela nous pose tout de même un problème de prudence, un problème éthique. Parce que si on fait ce traitement à des petites filles et qu'après, on leur dit : « Vous ne pourrez jamais être enceinte, on ne le savait pas quand on vous a fait le traitement, mais maintenant, on sait que... », etc. Pour moi, c'est un point très important.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il y a d'autres traitements en oncologie et ailleurs qui posent ce même problème. C'est vrai que si on avait l'absolue certitude d'un bénéfice thérapeutique, cela poserait moins de problèmes.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il faut mettre en face dans cette discussion, le risque qu'il y a à poursuivre le traitement et de la maladie avec le décès à 33 ans, vous l'avez vu, même avec les éléments transfusionnels. Arriver à cela, je crois que c'est un extrême qui pose une problématique majeure. Il y a une évaluation d'un risque/bénéfice potentiel qu'on ne connaît pas. J'avoue que dire qu'on va le refuser aux filles parce qu'il y a ce risque alors qu'il y a la maladie aussi, c'est compliqué.

M^{me} le Dr BASSE, membre de la CT.- C'est excessif.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il faut qu'on fasse un suivi permanent de cela.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Il y a aussi un autre enjeu, c'est-à-dire qu'à ce moment-là, tous les traitements contre l'épilepsie sont à risque aussi de grossesse. Il faut enlever tout. Est-ce à nous de dire cela ? Il faut mettre un warning pour que l'information soit donnée aux patients qui vont être inclus dans ce type de traitement, comme on le fait en oncologie comme la préservation en oncologie aussi. Il y a beaucoup de traitements qui, hélas, ne pourront pas donner derrière de la fertilité. Il y a des moyens pour y arriver, mais on ne peut pas discriminer comme cela l'avenir des filles par rapport aux garçons. C'est éthiquement discutable dans les deux sens.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce n'est pas un problème de préservation, c'est un problème de capacité à mener une grossesse. C'est très différent.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui, mais à ce moment-là, ne va-t-on pas précariser leur vie ?

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- C'est la question quand on les traite à cet âge.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Si on ne les traite pas, leur vie ne va-t-elle pas être raccourcie ? À ce moment-là, on précarise l'avenir au niveau d'un genre, alors qu'on est susceptible de mettre des barrières en cas de grossesse. Cela me semble éthiquement discutable dans les deux sens. À ce moment-là, toutes les filles qui ont une épilepsie, derrière, il faut leur dire qu'on ne les traite pas, parce que finalement, pour la grossesse, elles auront des problèmes. C'est aussi ça.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'aimerais avoir l'avis de nos dames. Sylvie, oui, exprime-toi.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Il y a des obstétriciens ici, mais pour assister au DAN, la β -thalassémie en elle-même est problématique pour la grossesse. Ce sont des situations qui sont suivies de toute façon. Cela pose des problèmes. Là, c'est un traitement qui permet de le traiter et peut-être d'accéder plus facilement à la grossesse. C'est un bénéfice-risque. Ce sera des grossesses suivies de toute façon. Peut-être qu'il faut tout de même mettre une alerte avec des questions de préservation. Mais je suis d'accord, on ne peut pas l'interdire pour elles. Ce n'est pas juste, même dans le bénéfice risque.

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

M^{me} le Dr BASSE, membre de la CT.- Réaction un peu féministe. Pour les femmes, la grossesse n'est pas une fin en soi. C'est bien, il faut le prévenir, il faut en parler, mais ce n'est pas ça qui doit conditionner tous les choix.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais cela implique quelqu'un d'autre. La seule différence, c'est que ce n'est pas une fin en soi pour la femme, mais c'est une fin en soi pour l'enfant.

M^{me} le Dr BASSE, membre de la CT.- Bien sûr, mais si c'est une enfant que l'on va traiter pour une pathologie, il y aura peut-être un retentissement à plus long terme sur une éventuelle grossesse. Mais il faut considérer le patient qui va être traité par ce traitement au moment M, bien sûr avec les précautions.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je rajouterai d'ailleurs que sur la spermatogénèse, on n'a aucune donnée non plus. C'est la même chose.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce n'est pas un problème gonadique. C'est un problème qu'au cours de la grossesse, du fait de l'affinité augmentée de l'oxygène de la maman, le fœtus risque d'être hypoxique pendant toute la grossesse. Ce n'est pas un problème de gonade.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Tu as bien dit risque, Hugues. Parce que Corinne a dit qu'elle ne savait pas bien et que c'était très hétérogène, et que ça dépendait des pourcentages respectifs des hémoglobines les unes par rapport aux autres. En pratique, c'est un sujet sur lequel on ne sait rien.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- L'hypoxie sur les spermatozoïdes, il n'y a aucune donnée non plus.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Du coup, ne faut-il pas avoir une attitude prudentielle, puisqu'on ne sait pas et qu'il y a un risque putatif ? C'est ma question. Pour moi, c'est problématique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Le problème est soulevé, il faut qu'on le surveille de près. Personnellement, je suis de l'avis, exprimé par les dames auparavant, c'est-à-dire qu'on n'a pas de preuve non plus. Elisabeth.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- C'est exactement ça. On a des malades à soigner, hommes ou femmes. Après, avoir un warning sur les grossesses futures, c'est important, mais pour l'instant, ce n'est qu'à l'état de warning. Il faut le signaler. A partir du moment où l'experte n'en a pas parlé avec plus d'intérêt que cela, en tout cas moins que nous, c'est un argument qu'on ne peut pas retenir. Par contre, dans l'avis il faut peut-être le signaler.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il faut même, au vu de ce que vous venez de dire, par rapport à ce qu'exprime Hugues, avoir une information éclairée obligatoire avec un avis confirmé, précis de la patiente sur ce point, qu'elle soit informée justement de l'incertitude qui accompagne cet avis, pour l'instant.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- La patiente, c'est compliqué parce que c'est une enfant. Ça va être la famille. Si c'est la famille, ce qui compte a priori d'abord, c'est la vie de l'enfant, plus que sa fertilité et sa vie de femme ultérieurement. C'est encore plus compliqué sur le plan éthique, à mon avis.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais ce sont des sujets auxquels les pédiatres sont habitués.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je suis d'accord. Je ne pense pas qu'il faille le bloquer. Il faut effectivement en faire un sujet. Peut-être qu'il y a des éléments complémentaires qu'on n'a pas sur le plan scientifique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je propose qu'on passe au vote. Le bureau était plutôt partant pour un SMF important conditionnel, comme je l'ai laissé entendre juste avant, et une ASMR IV et pas d'ASP. On peut démarrer le vote Stéphanie.

Un intervenant.- Excusez-moi, il faut qu'on dise le conditionnel ou pas ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, non, puisque je l'ai donné en introduction, sauf si vous n'étiez pas d'accord, par contre. Ce serait important le conditionnel.

Une intervenante.- C'est conditionné à quoi ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est ce que l'on disait, c'est-à-dire le choix des patients et l'évolution immédiate après greffe, ce qu'elle a exprimé quand je lui ai posé la question. Elle a bien répondu. Il faudra qu'on se détaille, mais on verra cela dans un deuxième temps. L'idée, c'est cela, en incluant notamment cet aspect de grossesse.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Il y a aussi les conditions de conditionnalité de l'AMM, je suppose, qu'on peut rajouter ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'ai envie de dire qu'elles y sont d'office. Je ne les ai plus sous le nez. La cheffe de projet peut nous les donner ?

Un chef de projet pour la HAS.- Vous avez les données attendues dans le cadre de l'AMM conditionnel. Vous pouvez être destinataire des analyses finales, que ce soit pour l'étude CLIMB-111 ou CLIMB-131, ou même l'étude de phase IIIB CLIMB-151 qui est une étude d'efficacité de sécurité chez les patients TDT ou de drépanocytaires sévères en cours de recrutement. Vous avez les différentes dates des rapports intermédiaires et des rapports finaux.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il faut ajouter à ce stade un suivi des grossesses, et il faut ajouter dans l'avis l'information éclairée de la patiente ou de son représentant légal.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est normal que l'information soit éclairée, surtout sur une étude comme cela.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est prévu.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Par contre, il me semble que Corinne demandait d'avoir accès aux données. Il semble qu'elle n'a pas eu accès aux données. La question est de savoir si effectivement on peut avoir accès à l'ensemble des données, en particulier celles des patients qui n'ont pas été traités, ou je ne sais pas, il faut peut-être lui demander ce qu'elle souhaiterait précisément avoir.

Un chef de projet pour la HAS.- Elle souhaitait, avec plus de détails. Que les données du PUT-RD dans le cadre de l'accès précoce soient versées dans le registre spécifique des β -thalassémiques qui est tenu depuis 2005 pour alimenter ce registre.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est très bien. C'est un point excellent, effectivement.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On va le proposer.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Pas de retour sur le vote ? On continue.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants, il y a 19 voix défavorables à l'ISP, 19 voix pour un SMR important. Concernant l'ASMR, il y a 16 voix pour le niveau IV, 2 voix pour le niveau V et 1 voix pour le niveau III.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- SMR conditionnel important, ASMR IV, pas d'ISP. Par contre, quand allons-nous adopter cet avis ?

Une cheffe de projet pour la HAS. - C'est prévu qu'on l'adopte le 28 août. Pas sur table, vu les questions qui se posent à la rédaction. On vous proposera notamment sur les données et autres, qu'on vous fasse valider ce qu'on vous propose.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Très bien. Merci beaucoup.

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

Index

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :

aplo.....16
DAN.....18

Guerini15
plix à force.....15

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