

10-12
MAI
2023



Palais des Congrès

SAINT-MALO
Le Grand Large

Le point de vue de l'AFH sur la thérapie génique de l'hémophilie : Les attentes des patients

Geneviève PIÉTU
Chercheur INSERM à la retraite
Bénévole AFH, Chargée de mission Recherche
Mère d'un patient atteint d'hémophilie B

Déclaration de liens d'intérêts

L'AFH a un budget réalisé en 2022 de 990 K€

BAYER	3,0%
BIOMARIN	4,7%
CSL BEHRING	8,1%
LFB	3,5%
NOVO NORDISK	4,3%
OCTAPHARMA	3,0%
PFIZER	6,1%
ROCHE / CHUGAI	6,6%
SANOFI	4,0%
SOBI	6,3%
TAKEDA	2,0%

A titre personnel : Aucun

Le regard des personnes vivant avec l'hémophilie et de leurs proches sur la thérapie génique

- Une attente depuis plus de 30 ans ...
- L'espoir d'une « guérison »

➔ Durant cette dernière décennie, avec les améliorations des traitements de l'hémophilie, **le regard des patients sur la thérapie génique a changé**

- Les attentes des patients sont moins élevées
- Les exigences plus importantes en terme de niveau d'expression du facteur de coagulation, de durabilité de l'expression et de sécurité

Quelles sont les attentes/ exigences des patients par rapport à la thérapie génique ?

Attentes exprimées par la communauté des patients lors de plusieurs RDV internationaux organisés par l'EHC et la FMH

Sur l'éligibilité

- Un traitement **accessible à tous les patients**, adultes et enfants, hommes et femmes
- Un traitement accessible à tous les patients dans le monde

Sur le taux d'expression du FVIII ou FIX

- Atteindre un niveau **normal ou sub-normal**
- Obtenir une **expression durable** du facteur de coagulation
- Obtenir des résultats **prévisibles** pour chaque patient
- Avoir **peu de variabilité** entre les différents patients
- Avoir une possibilité de **retraitement** en cas d'échec

Sur les enjeux de sécurité

- Maitriser les **effets secondaires à court terme** notamment les risques au niveau hépatique
- Viser un risque minimal d'**insertion** du vecteur dans le génome
- Maitriser les **effets secondaires à long terme**, notamment ceux qui pourraient exister et que l'on ne connaît pas actuellement

A ce jour, quelles molécules seront accessibles prochainement pour répondre à ces exigences ?

Hémophilie A

**Roctavian (valoctocogene
roxaparvovec)
Laboratoire BIOMARIN**

L'AMM européenne en accès conditionnel a été donnée en août 2022 par l'EMA (Agence européenne du médicament)

Hémophilie B

**Hemgenix (etranacogene
dezaparvovec)
Laboratoire CSL Behring**

Approuvé par la FDA le 22 novembre 2022. L'AMM européenne en accès conditionnel a été donnée en février 2023 par l'EMA

D'autres essais cliniques sont actuellement en cours

La thérapie génique proposée en 2023 répond-elle à nos attentes/exigences ?

Sur l'éligibilité

- Un traitement **accessible à tous les patients**, adultes et enfants, hommes et femmes
- Un traitement accessible à tous les patients dans le monde

Sur le taux d'expression du FVIII ou FIX

- Atteindre un niveau **normal ou sub-normal**
- Obtenir une **expression durable** du facteur de coagulation
- Obtenir des résultats **prévisibles** pour chaque patient
- Avoir **peu de variabilité** entre les différents patients
- Avoir une possibilité de **retraitement** en cas d'échec

Sur les enjeux de sécurité

- Maitriser les **effets secondaires à court terme** notamment les risques au niveau hépatique
- Viser un risque minimal d'**insertion** du vecteur dans le génome
- Maitriser les **effets secondaires à long terme**, notamment ceux qui pourraient exister et que l'on ne connaît pas actuellement

• Non accessible à tous les patients

- Accessibles aux hommes adultes de + 18 ans pour HA et HB sous certaines conditions
- Non accessibles aux enfants et aux femmes
- Non accessible à tous les patients dans le monde

• Expression du facteur de coagulation à niveau **normal ou sub-normal mais pas pour tous les patients**

- **Diminution de l'expression du FVIII** au cours du temps
- **Expression du FIX relativement stable** avec le recul actuel
- Les résultats ne sont pas **prévisibles** pour chaque patient
- Grande **variabilité d'expression** entre les différents patients
- Pas de possibilité de **retraitement** en cas d'échec

• Les effets secondaires à court terme

notamment au niveau hépatique concernent un nombre important de patients dans HA et moindre dans HB, nécessitant un traitement par corticostéroïdes

- **Les effets secondaires à long terme**, le risque d'insertion du vecteur dans le génome et ceux qui pourraient exister ne peuvent être estimés car le recul est insuffisant

Est-on satisfait de la thérapie génique qui sera proposée en 2023 ?



La thérapie génique actuelle permet un taux d'expression de FVIII ou de FIX satisfaisant, de diminution des saignements et d'arrêter la prophylaxie pour un certain nombre de patients

MAIS

- Tous les patients ne sont pas éligibles
- Tous les patients ne répondent pas
- Les risques hépatiques à court terme ne sont pas totalement maîtrisés
- Les risques à long terme restent inconnus



De grosses différences de résultats entre les traitements pour hémophilie A ou B

Hémophilie A

Les résultats actuels avec **Roctavian** de BIOMARIN sont insuffisants en terme de variabilité et de durée d'expression avec des limites au niveau hépatique

Hémophilie B

Les résultats actuels avec **Hemgenix** de CSL BEHRING sont plus satisfaisants



De nombreux paramètres restent à prendre en compte pour prendre la décision d'accéder à un traitement irréversible par thérapie génique

En conclusion...

La thérapie génique actuelle répond-elle aux attentes des patients ?

- L'arrivée de 2 molécules qui vont être accessibles très prochainement est **une première étape**
- Cette option thérapeutique irréversible, si elle présente des points positifs, **n'est pas encore optimale** en réponses aux attentes des patients avec encore **beaucoup d'incertitudes et d'inconnues**

Encore beaucoup de questions sans réponses

- Comment faire pour donner un accès à tous les malades ?
- Comment prédire les échecs et minimiser la variabilité entre patients ?
- Comment contrôler le niveau d'expression et maintenir une expression de facteurs de coagulation stable sur le long terme?
- Que faire en cas d'échec d'une première injection?



Encore un gros besoin de recherches

Comment se positionne chaque patient individuellement face aux résultats actuels et aux limites de la TG ?



En 2023, deux molécules devraient être accessibles en France. Pour le traitement de l'hémophilie A, le Roctavian (valoctogène roxaparvovec) du laboratoire BioMarin ; et pour le traitement de l'hémophilie B, l'EtranaDez (etranacogène dezaparvovec) du laboratoire CSL Behring.

Pourquoi une enquête sur la thérapie génique ?

L'arrivée de cette thérapie génique va profondément modifier non seulement le traitement mais aussi la qualité de vie des patients, et même leur identité par rapport à la maladie.

Néanmoins, si dans la conscience collective, c'est le traitement « idéal » et un peu « magique », la réalité est plus « complexe ».

De nombreuses limites existent et, pour chaque patient, la décision de se faire traiter par cette nouvelle thérapie passe par une bonne connaissance de ce que représente ce traitement, de ses limites, des risques encourus, et de la prise en compte des contraintes qui y sont liées.

À l'AFH, nous avons donc construit une enquête en relation étroite avec le CRH (Centre de référence de l'hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation) au sein de la filière M-HEMO.

Cette enquête s'adresse aux patients, qu'ils soient hommes ou femmes, de plus de 16 ans vivant avec une hémophilie A ou B sévère ou modérée.

Elle a pour but de vous permettre :

- d'évaluer votre niveau de connaissances sur la thérapie génique : taux d'expression du facteur de coagulation, évaluations des risques, éligibilité...
- d'évaluer votre adhésion ainsi que celle de la communauté des malades à ce traitement par thérapie génique lorsqu'il sera accessible : intérêt pour ce traitement, à quelle échéance faire ce choix thérapeutique...
- d'estimer les paramètres qui vont jouer sur votre prise de décision d'être traité par thérapie génique : discussion avec les professionnels de santé, suivi post-injection, sécurité...

À la fin du questionnaire, des réponses aux questions posées et des ressources proposées par l'AFH seront téléchargeables pour vous permettre d'approfondir vos connaissances.

Vos réponses aideront l'AFH et les professionnels de santé dans les centres de ressources et de compétences à construire des outils d'accompagnement et d'information adaptés aux besoins de connaissance de la thérapie génique, et à la prise de décision.



Participez à l'enquête en 20 min

https://moipatient.fr/mes-deta/stude/therapie_genique

Chaque patient est différent en terme de sa vie avec la maladie, de sa satisfaction de ses traitements actuels et de sa position par rapport à l'acceptation des risques et des incertitudes

➔ Construction une enquête s'adressant à tous les patients hémophiles A et B de plus de 16 ans, homme ou femmes, sévère ou modérés

Lancement le 20 octobre 2022

Clôture le 20 Mars 2023

Etude portée par :



Association française des hémophiles



Avec l'appui d'expertise de :



Et le soutien institutionnel :



A titre individuel, chaque patient est-il intéressé par la thérapie génique ?

Quel est le degré de connaissance et de compréhension de chaque patient sur la thérapie génique ?

Quels facteurs peuvent influencer sa prise de décision ?

QUESTIONNAIRE

Questionnaire riche traitant des thématiques suivantes :

- Profil du répondant
- Connaissance et intérêt pour la TG
- Expression du facteur de coagulation après la TG
- La sécurité de la TG
- L'éligibilité et l'accès
- La décision de passer à la TG
- L'impact de la TG sur la vie
- Les freins à la décision
- Relation patient / soignants

Répondants
143

6 questionnaires exclus*
-> **137** questionnaires
analysés

* 1 test, 2 avec données trop incomplètes, 3 enfants

PROFIL PATIENTS



Homme
129
(94,2%)

Femme
7
(5,1%)

Non binaire
1
(0,7%)



Âge en 2022 : $46,8 \pm 15,8$ ans (min : 17,0 – max : 73,0)



Toutes régions : 14 régions différentes, principalement en Auvergne-Rhône-Alpes (13,1%), en Île-de-France (13,1%) et en Bretagne (10,2%)



Distance Domicile - Centre de Ressources et de Compétences :

- < 30 min : 24,8 %
- [30 min-1h] : 46,7%
- [1h-2h] : 23,4%
- >2h : 5,1%



Connaissance de l'AFH :

- 66,4% connaissaient et étaient adhérents
- 33,6% connaissaient mais n'étaient pas adhérents

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES

Hémophilie

Type d'hémophilie

- **80,3%** Hémophilie A
- **19,7%** Hémophilie B

Sévérité de l'hémophilie

- **19,7%** modérée
- **80,3%** sévère

Traitement

Type de traitement

- **27,7 %** à la demande
- **72,3%** sous traitement prophylactique (Pas de différence significative entre hémophilie A (72,7%) et hémophilie B (70,4%))

Satisfaction vis-à-vis du traitement actuel

- **44,5%** très satisfaits (note de 5)
- **51,8% satisfaits (note de 3 ou 4)**
- **3,7%** pas du tout satisfaits (note de 1 ou 2)

INTÉRÊT POUR LA THÉRAPIE GÉNÉRIQUE

INTÉRÊT GÉNÉRAL

Les répondants s'intéressent principalement à la thérapie génique car :

1. **Ils veulent en savoir plus et peut-être la choisir comme traitement pour eux (64,2% ; n=88)**
2. Ils veulent en savoir plus mais non intéressés comme choix thérapeutique (13,1% ; n= 18)
3. Ils sont déjà renseignés, en attente d'arrivée de ce traitement (9,5% ; n= 13)
4. Par simple curiosité (8,0% ; n= 11)
5. Ne savent pas (4,4% ; n= 6)
6. N'ont pas d'intérêt (0,7% ; n= 1)

INTÉRÊT PERSONNEL

En tant que patient, êtes-vous intéressé à utiliser de la thérapie génique pour vous ?

- **Plus tard, je préfère attendre qu'il y ait plus d'expérience : 38,7% (n= 53)**
- Dès que disponible : **33,6% (n=46)**
- Ne sais pas : 24,1% (n=33)
- Jamais : 3,6% (n=5)

CONNAISSANCE SUR LA THÉRAPIE GÉNÉRIQUE (1/2)

NIVEAU DE CONNAISSANCE

- Pas du tout informé (notes entre 1 et 2): **39,5%**
- Assez informé (notes entre 3 et 4) : **55,5%**
- Très informé (notes de 5) : **5,1 %**

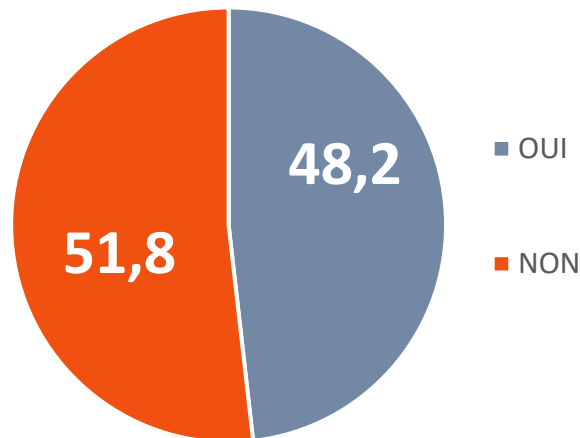
SOURCES D'INFORMATION

(plusieurs réponses possibles)

1. **AFH (73,0%)**
2. **Leurs médecins (45,3%)**
3. **Les médias** (presse écrite, presse en ligne, etc) **(44,5%)**
4. Congrès (12,4%)
5. Autre(s) patient(s) (3,6%)
6. Autre : Cours, recherches internet,... (2,9%)

CONNAISSANCE SUR LA THÉRAPIE GÉNÉRIQUE (2/2)

CONNAISSEZ-VOUS LES AVANTAGES D'ÊTRE TRAITÉ PAR LA THÉRAPIE GÉNÉRIQUE ?



Si oui (n=66), lesquels° ?

Réponses des participants	Nombre de patients	% de patients
Arrêt de la prophylaxie	37	56,1%
Augmenter le taux de coagulation	17	25,8%
Traitement durable	9	13,6%
Amélioration de l'hémophilie	6	9,1%
Efficacité	2	3,0%
Réduction des injections	1	1,5%
Autre*	1	1,5%

« Augmenter mon taux de coagulation, supprimer mes injections de prophylaxie »

*Traitement sous-cutané et non intraveineuse, respectant la qualité veineuse ; traitement préventif des saignements spontanés

° Il s'agissait d'une question ouverte, dont les résultats ont nécessité un recodage. Les intitulés des différentes catégories du tableau correspondent aux verbatims les plus utilisés par les répondants.

EXPRESSION DU FACTEUR DE COAGULATION

Questions	Réponses	Détails de la « bonne » réponse
D'après vous, tous les patients hémophiles traités par la thérapie génique ont une expression satisfaisante de facteur VIII ou IX ?	Oui : 31,4% Non : 26,3% Ne sait pas : 42,3%	La production de facteur de coagulation FVIII ou FIX est très variable d'un patient à un autre. Chez certains patients aucune production de facteur de coagulation.
Après l'administration de la thérapie génique, le taux d'expression du facteur de coagulation peut baisser voire disparaître au cours du temps.	Vrai : 35,8% Faux : 16,8% Ne sait pas : 47,4%	La production de Facteur VIII diminue au cours des années. La production du Facteur IX semble être plus stable au cours du temps avec un recul de 8 ans.
Après l'administration de la thérapie génique, le taux d'expression du facteur de coagulation peut augmenter au-delà des valeurs normales.	Vrai : 21,9% Faux : 19,7% Ne sait pas : 58,4%	Cette situation existe et est très surveillée car non expliquée avec une non connaissance des risques encourus par le patient.

Légende : : bonne réponse
en gras : réponse majoritaire

POUR PRENDRE LA DÉCISION DE RECEVOIR LA THÉRAPIE GÉNIQUE, QU'EST CE QUI EST IMPORTANT SELON VOUS ?

N°	Propositions faites aux patients (plusieurs réponses possibles)	% de participants ayant cité l'item parmi leurs 3 premiers choix	% de participants ayant cité l'item en choix 1
1	Comparer avec mon traitement actuel	54,4%	27,9%
2	Être informé par l'équipe du centre de traitement sur les bénéfices et les risques	53,7%	33,1%
3	Les effets secondaires connus à court terme liés au traitement	45,6%	12,5%
4	Les effets secondaires connus à long terme liés au traitement	41,9%	9,6%
5	Le suivi médical rigoureux à long terme qu'implique la thérapie génique	24,3%	2,9%
6	Le suivi médical rigoureux à court terme qu'implique la thérapie génique	23,5%	5,1%
7	Partager l'expérience de patients hémophiles déjà sous thérapie génique	17,6%	3,7%
8	Avoir accès à des ressources d'informations produites par l'AFH en collaboration avec des professionnels de santé, brochures, vidéos	11,0%	3,7%
9	En discuter avec mes proches (parents, aidants, patients)	9,6%	1,5%
10	Avoir un temps de réflexion	7,4%	0%
11	Connaître le coût du traitement	5,1%	0%

En conclusion...

Les attentes des patients pour prendre la décision de se faire traiter par la thérapie génique



Attentes d'information +++

En matière d'information, patients et professionnels de santé font face à 3 types de défi :

- **Un défi lié à la nouveauté** : Expliquer les différences entre les traitements actuels et la nouvelle thérapie
- **Un défi lié à tous les inconnus relatifs à la thérapie génique** : difficile de faire une balance bénéfiques/risques
- **Un défi d'information pour tous**, alors que les patients ne sont pas égaux en terme de niveau de connaissance et de compréhension

Information par l'AFH:

- Continuer à apporter une information sur les avancées de la thérapie génique visant à ce que les patients connaissent et comprennent le principe et les enjeux de la thérapie génique

Information par les professionnels de santé :

- Avoir une discussion avec les patients et leurs proches pour partager leurs connaissances médicales et rendre explicite qu'il y a un choix à faire irréversible
- Discussion la moins « **médecin dépendant** » possible
- Permettre aux patients d'avoir **un délai de réflexion**
- Permettre aux patients d'avoir **un soutien psychologique**



Travail en commun entre le CRH et l'AFH pour la mise en place d'outils pédagogiques en direction des médecins de tous les CRC-MHC et des patients



Prise de décision partagée (PDP)

Merci pour votre attention