



**HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ**  
**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Mercredi 18 septembre 2019**

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. HEMLIBRA – Extension d’indication

**Mme GATTULLI pour la HAS.-** Aucun membre ne quitte la salle.

*(L’expert, Mme Stieltjes, entre en séance.)*

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci de nous avoir rejoints, une nouvelle fois, pourrait-on dire, pour HEMLIBRA. Dans un premier temps, je donne la parole à [REDACTED], chef de projet, puis on vous interviewera immédiatement après.

**[REDACTED], pour la HAS.-** Vous examinez HEMLIBRA des laboratoires Roche dans le cadre d’une demande d’inscription dans une extension d’indication, la prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d’hémophilie A sévère et sans inhibiteur anti-facteur VIII.

Dans cette indication, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau IV dans la stratégie de prise en charge de l’hémophilie A sévère ainsi qu’un ISP attendu.

Pour rappel, vous avez examiné le dossier dans le cadre d’une primo-inscription dans une autre indication en juillet 2018, les patients avec inhibiteur.

Dans le cadre de ce projet, nous avons reçu une contribution d’association de patients et nous avons fait appel à l’expertise du Docteur Stieltjes.

**Mme le D<sup>r</sup> STIELTJES.-** J’étais venue parler du médicament l’année dernière. Je ne vais pas tout redire, même si vous avez peut-être oublié, car c’est une niche.

Comment on vous l’a rappelé, l’indication a été obtenue chez les hémophiles A avec inhibiteur, quelle que soit la sévérité de l’hémophilie *a priori* et pour toutes les tranches d’âge. Ils demandent une extension d’AMM chez les patients sans inhibiteur, qui sont le gros de la masse des hémophiles. Si les hémophiles avec inhibiteur étaient les pires et ont eu un bénéfice formidable avec le traitement, les autres patients ont un bon traitement, mais constituent le gros de la troupe.

Le facteur VIII est le facteur déficitaire pour les hémophiles. À 0 %, on est hémophile sévère.

Le facteur VIII est une coenzyme qui, une fois activée par la thrombine, catalyse la réaction d’activation du facteur X par le facteur IX activé. Le facteur VIII agit en rapprochant le facteur IX du facteur X. Vous allez voir le mécanisme original d’HEMLIBRA qui est totalement différent de ce dont nous avons l’habitude chez les hémophiles.

La première révolution thérapeutique dans la vie des hémophiles a été de pouvoir s’injecter le facteur VIII qui leur manquait. Au début, c’était sous forme de sang total, donc peu efficace, mais cela les sauvait de la mort. Petit à petit, ça a été sous forme concentrée, plus ou moins

concentrée, plus ou moins pure. Maintenant, c'est avec des produits de haute pureté, de petit volume, très stables et très maniables, injectés très facilement à domicile, qui permettent de s'injecter fréquemment pour prévenir le saignement. On n'est plus dans le traitement de l'hémorragie, mais dans la prévention.

Nous sommes sur une nouvelle manière de voir la prise en charge. Les recommandations nouvelles de la HAS vont sortir. Vous le savez. Les recommandations actuelles pour les nouveaux patients avec hémophilie sévère sont de les traiter en prophylaxie dès la première manifestation hémorragique. Dans cette maladie sévère, elle est en général avant l'âge de deux ans, voire avant un an, voire à la naissance, si l'accouchement est un peu traumatique. Dans ce cas-là, la première hémorragie est une hémorragie cérébrale. Dès le premier épisode hémorragique, qu'il s'agisse d'une hémarthrose (dont vous vous rappelez que c'est ce qui compromet l'avenir fonctionnel des patients) ou une hémorragie à risque vital, il y a indication à mettre le patient en prophylaxie, c'est-à-dire injections répétées de facteur VIII pour gommer autant que possible l'hémophilie.

La grosse complication était jusqu'à présent l'apparition d'inhibiteur. On ne pouvait plus faire la prophylaxie et l'on avait que les traitements qui marchaient assez médiocrement. HEMLIBRA a donc révolutionné. Finalement, les hémophiles avec inhibiteur sont maintenant les plus heureux. Il y a une jalousie extrême des autres patients qui réclament à cor et à cri le même traitement. C'est la preuve que le traitement marche idéalement. Les hémophiles sans inhibiteur n'ont jamais réclamé le NOVOSEVEN ou le FEIBA.

Tout le problème des traitements actuels par facteur VIII (même si ce sont de tout petits volumes, même si le produit peut être gardé à température ambiante, même si les kits de reconstitution font que cela peut être reconstitué en deux minutes), c'est qu'il faut avoir une veine d'injection. Si on commence la prophylaxie à l'âge de deux ans ou d'un an et demi, piquer un enfant en intraveineux deux voire trois fois par semaine, ça devient vite un calvaire pour les enfants qui ne voient pas à quoi ils échappent, mais voient juste la contrainte thérapeutique, comme les diabétiques.

Les problèmes d'accès veineux peuvent conduire à des Port-a-Cath, même pour de la simple prophylaxie. Souvent quand on voulait induire les tolérances immunes pour faire disparaître les inhibiteurs, on était amené à mettre des Port-a-Cath, mais parfois on était obligé de le faire pour les prophylaxies chez des jeunes enfants. Vous voyez que le traitement standard, génial et ayant prouvé son efficacité, n'est pas si simple au quotidien pour les enfants.

Pour les adultes, c'est moins embêtant, car ils ont de grosses veines, mais ce n'est pas très simple non plus d'avoir à faire des injections intraveineuses régulièrement.

Vous vous rappelez le mécanisme de fonctionnement. À gauche, vous avez le facteur VIII rapproche le facteur IX activé de sa cible, le facteur X. Et l'HEMLIBRA, cet anticorps bivalent, qui reconnaît sur le facteur X et le facteur IXa fait exactement la même chose. Il a juste une constante d'infinité qui est 14 fois moindre que le facteur VIII. C'est énorme puisque le facteur VIII multiplie par des milliers de fois la catalyse de la réaction. Ils avaient l'air de dire qu'il n'y

avait pas de risque de synergie si l'on mettait trop de facteurs VIII à quelqu'un sous HEMLIBRA, parce qu'il y avait une compétition entre les deux molécules. C'est assez rassurant sur le risque de surdosage si l'on ajoute du facteur VIII à un hémophile qui saignerait encore sous HEMLIBRA.

Comment en est-on venu à déterminer les doses de cette drogue complètement surprenante dans son mode d'action ? Les premiers essais ont été conduits par une firme japonaise au Japon sur des volontaires sains pour la première fois dans l'hémophilie. Il n'y avait pas de toxicité pour les gens qui ont un taux de facteur VIII normal avec des doses inférieures à celles utilisées maintenant. Puis, il y avait eu un essai sur 18 patients répartis en trois cohortes avec des doses croissantes. Les patients sont toujours suivis dans une étude. Ils sont ajoutés aux quatre études menées à l'internationale ayant servi au développement et à l'AMM du produit.

Ils avaient montré qu'en fonction du taux de HEMLIBRA circulant, la fréquence hémorragique chez les patients, que l'on appelle « annual bleed rate », ABR, ou TAH en français, taux annualisé de saignements traités. Pour évaluer si un traitement préventif marche, on regarde combien de fois les gens ont dû s'injecter pour un saignement. On compte ce qui relève d'un vrai traitement. Ce n'est pas facile à voir, mais sur ligne bleue à gauche, c'est le taux médian : quand la concentration est entre 40 et 50 µg/ml, chez la moitié des patients il n'y a plus aucun saignement. Ils ont conclu que c'était le taux à cibler dans la circulation des patients pour arriver à ne plus les voir saigner.

Ils ont comparé à une étude qui montre la fréquence des saignements chez les hémophiles modérés à mineurs en fonction de leur taux de facteur circulant de base. Ce sont des hémophiles qui ont un peu de facteur circulant plus ou moins. Entre 0 et 5 % (hémophiles modérés), il y a encore beaucoup de saignements. 0, ce sont les hémophiles sévères, c'est encore plus haut. À partir de 10-12 % les gens saignent moins (quand il se cogne, quand on les opère sans savoir, etc.). On peut révolutionner la vie de quelqu'un si on lui maintient un taux égal à 12 %, ce qui serait l'équivalent d'une circulation de HEMLIBRA.

C'est la cible visée dans les essais. Elle a fait ses preuves. Le développement était un peu « bizarroïde ». La firme avait d'abord fait une étude observationnelle. C'est louable. C'était pour avoir pour un recueil prospectif dans la vraie vie de la fréquence des saignements sous les traitements couramment utilisés. La cohorte A et B, c'était les hémophiles avec inhibiteur (la première, des plus de 12 ans, et la deuxième, des enfants). La cohorte C, c'était des hémophiles sans inhibiteurs de plus de 12 ans (ceux dont on va parler aujourd'hui).

L'étude HAVEN 1 s'intéressait à des patients identiques à ceux de la cohorte A. Ils ont montré l'efficacité, la réduction énorme du taux de saignement chez les hémophiles avec inhibiteur. HAVEN 2, c'était la même chose pour les enfants de moins de 12 ans. Il n'y en avait pratiquement pas qui avaient moins de deux ans. Là aussi, on a montré une efficacité spectaculaire et une qualité de vie formidable pour des enfants qui, sinon, quand ils saignaient beaucoup étaient en prophylaxie par les agents by-passant qui marchent très mal.

Ils ont continué le développement avec l'étude HAVEN 3 faite chez des adultes et adolescents sans inhibiteur et l'étude HAVEN 4, faite aussi chez adultes et adolescents avec ou sans inhibiteur. Ils ont choisi de ne pas faire d'étude chez les enfants.

Le raisonnement n'est pas complètement faux. Vu le mécanisme, il n'y a pas besoin d'étude distincte. Le mécanisme est complètement indépendant de la présence de VIII, si ce n'est pour la toxicité additionnelle des traitements intercurrents en cas de saignements. Donc, voilà, le choix est quand même un peu étonnant. Dans les études de développement des molécules, chez les hémophiles avec inhibiteur, tous les facteurs VIII que vous avez vus défiler ces dernières années avec des durées de vie de plus en plus longue étaient testés chez les enfants. La première chose recherchée chez enfants était si ces facteurs induisaient des inhibiteurs. L'objectif principal des études sur les nouveaux concentrés de facteur VIII, c'est un objectif de tolérance en premier puis un objectif d'efficacité, puisque nous sommes sûrs que cela marche. Là, on a un objectif d'efficacité en premier, et l'objectif de tolérance est secondaire.

Pour mémoire, il y avait des accidents thrombotiques assez graves dans l'étude HAVEN 1. Ils étaient en rapport avec le fait que quand ces patients saignaient quand même, ils étaient traités par les agents by-passant classiques, NOVOSEVEN ou FEIBA. Quand ils ont reçu du FEIBA à des doses assez élevées, certains ont développé des microangiopathies thrombotiques ou des thromboses. Cela paraît tout à fait logique. Le FEIBA est une espèce de PPSB où les facteurs sont partiellement activés, donc on injectait plein de facteurs IX activés, de facteur X, plein de substrats d'HEMLIBRA. Pour le coup, on comprend que cela pouvait faire thromboser. On aurait dû y penser avant, mais je n'y avais pas pensé.

La posologie pour laquelle ils ont eu l'AMM initiale et qui doit marcher pour tous : le principe, ce sont des doses de charge de 3 mg/kg quatre fois de suite à une semaine d'intervalle, puis réinjection de 1,5 mg/kg/semaine. C'était ce qui était utilisé dans HAVEN 1 et HAVEN 2.

Puis on montre des modélisations faites à partir des points de cinétique pour dire que, dans les essais réalisés chez les hémophiles sans inhibiteur où il n'y a plus grand-chose à démontrer, sauf peut-être la tolérance, ils ont voulu tester des posologies encore plus confortables. Vu l'injection sous-cutanée, pharmacocinétique lente, ils se sont dit qu'en faisant des doubles doses injectées encore plus espacées ou une quadruple dose injectée toutes les quatre semaines, on aurait le même effet. Avec les simulations, au début, c'est une injection par semaine, et vous voyez que nous sommes dans la zone thérapeutique en permanence autour de 50 mg/ml. En faisant une injection double toutes les deux semaines ou quadruple toutes les trois semaines, je trouve que sur la quadruple, nous avons des pics plus hauts, mais nous avons vu que nous n'avons pas trop de danger des pics, et des creux de vagues, mais qui ne sont pas très bas. On a vu que c'est calculé large que dire qu'il faut au moins 40 à 50. Dès la première injection chez les patients chez lesquels je l'ai utilisé, il y a une révolution du phénotype. Nous n'avons pas besoin d'atteindre ce plateau. Dès la première ou la deuxième injection, les patients sont protégés des saignements. Donc, nous sommes bien largement dans la dose.

Ils ont utilisé cette idée pour tester dans les essais cliniques la possibilité d'injecter les doses de façon plus espacée.

Comme toujours, les schémas thérapeutiques sont complexes. Dans l'étude, ils ont des patients de plus de 12 ans, sans inhibiteur. Certains étaient traités à la demande avant d'entrer dans l'étude. Tout le monde n'est pas en prophylaxie, notamment les adultes. La prophylaxie est le gold standard des enfants après la première hémarthrose. Mais nous avons des patients de 10 ans qui ont déjà une grosse arthropathie, qui ne saignent plus beaucoup et ne se bombardent pas de facteur VIII, parce qu'ils ne saignent presque plus. Ils sont plutôt handicapés sur le plan locomoteur. Ceux qui sont entrés dans l'étude alors qu'ils étaient à la demande ont été randomisés en trois bras : soit HEMLIBRA à la dose de l'AMM, soit la double dose toutes les deux semaines après les quatre semaines de charge soit à la demande pour un groupe contrôle. Il est bien dans l'hémophilie d'avoir une étude randomisée rapport 2:2:1. C'est une petite série, car il y a à peu près 35 patients dans chaque groupe traité et 18 dans le groupe contrôle. Puis certains patients étaient déjà en prophylaxie. Nous n'allions pas les remettre à la demande pour prouver l'efficacité d'HEMLIBRA. Eux sont entrés directement dans l'étude en prophylaxie par HEMLIBRA à la dose traditionnelle.

Je déplore un peu que, pour un sous-groupe de ces patients (61 inclus), 48 avaient participé à l'étude observationnelle dont j'ai parlé auparavant, ce qui a permis d'avoir pour eux une comparaison intra-individuelle. On le fait souvent dans l'hémophilie quand on change de traitement. Je pense qu'il aurait été plus simple de faire une observation à six mois à l'entrée dans l'étude et de continuer. Sur 61 patients, seuls 48 bénéficient de cette comparaison. Dans l'étude observationnelle, les gens étaient inclus en leur faisant miroiter qu'il y avait un traitement de choc. Cette étude observationnelle est sûrement biaisée par des patients qui voulaient montrer qu'ils saignaient beaucoup et qu'ils avaient besoin d'un super traitement. On est toujours gêné par les comparateurs dans ces essais cliniques.

Le critère principal d'efficacité, c'était le taux annualisé de saignements, évalué au minimum sur une période de six mois et multiplié par deux. 552 patients ont été inclus. Sur la représentation en termes d'âge, la médiane est à 38 ans. Le gros de la troupe a entre 18 et 65 ans. Nous ne sommes pas du tout sur les enfants.

Dans le bras C resté au traitement à la demande, la moyenne de saignement annuel est de 38. Les patients se sont injectés 38 fois du facteur. Cela donne une idée de la vie d'un hémophile sévère. Dans la vraie vie, les adultes se perfusent 20 à 30 fois, des fois moins. Il y a de très grandes variations, mais là, je pense qu'il y avait un biais de recrutement.

Sur les patients qui avaient la prophylaxie qui avait obtenu l'AMM chez les inhibiteurs, ils ont une « réduction » du taux de saignement de 96 %. Nous l'observons déjà (on avait à plus de 80 %, voire 90 %) en utilisant du facteur VIII à prophylaxie plutôt qu'à la demande.

Dans le bras B qui a fait la double dose tous les 15 jours, on a significativement les mêmes résultats.

Un autre élément est souvent pris en critère d'évaluation du taux annuel : le taux de patients qui ne saignent pas du tout dans l'année. Tous les patients avaient saigné à la demande. Il n'y a pas de patients pas sans une année sans saigner. Dans le bras A, plus de la moitié des patients n'ont pas eu un seul saignement. Une fois qu'ils ont eu leurs injections sous-cutanées d'HEMLIBRA, ils n'ont plus à s'injecter du facteur VIII. C'est une révolution. Cela change la vie. On ne voit pas de différence entre les deux groupes bien qu'il n'y ait pas eu de comparaison directe.

Enfin, il y avait un bras de patients déjà en prophylaxie et dont un sous-groupe a pu être comparé à l'étude observationnelle antérieure. Auparavant, ils avaient la prophylaxie par facteur VIII telle qu'elle est recommandée (deux ou trois fois par semaine pour viser à zéro saignement). Ils ont un taux moyen peut-être supérieur à ce que nous observions dans les études montrant que les facteurs VIII marchaient bien. Je pense qu'ils ont voulu montrer qu'ils saignaient beaucoup. 40 % des patients ne saignaient pas du tout sous le traitement conventionnel. Avec HEMLIBRA, nous avons une réduction de deux tiers des saignements observés dans l'année et plus de la moitié des patients n'ont présenté aucun saignement.

L'efficacité est beaucoup moins spectaculaire que quand on compare la prophylaxie par agent by-passant chez hémophile avec inhibiteur avec le traitement par HEMLIBRA. L'efficacité est moins spectaculaire, mais elle est réelle. Pour en arriver là, dans le bras gauche, on a des patients se piquent deux ou trois fois par semaine, soit 100 à 150 injections intraveineuses dans l'année, et là, on a des patients qui font une injection sous-cutanée par semaine pendant un an. Il y a deux dimensions à prendre en considération, et pas seulement la réduction qui est quand même spectaculaire.

Enfin, on a une étude de phase III ouverte non randomisée, juste d'observation et d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance. Ils ont voulu faire mieux en posologie et proposer de faire quatre fois la dose prescrite en hebdomadaire toutes les quatre semaines. Comme il s'agissait d'injecter une grosse dose, même si les prédictions semblaient rassurantes, ils ont préféré inclure une sous-cohorte de sept patients qu'ils ont suivis pendant six mois (quasiment six injections mensuelles). Quand ils ont vu l'innocuité, ils ont inclus 44 patients autres pour poursuivre le suivi.

Il y a eu 7 patients puis 41 en plus. Aucun n'est sorti de l'étude. Certains ont été exclus pour des motifs mineurs.

Finalement, nous retrouvons ce que nous avons vu dans les prédictions. Il n'y a pas de dose de charge. On démarre avec la quadruple et l'on en fait toutes les quatre semaines. Nous arrivons assez vite dans la zone thérapeutique. J'impression que nous ne sommes pas encore arrivés au plateau, mais cela n'a pas l'air de gêner.

En termes d'efficacité, le taux de saignement annuel traité est de 2,4. Il est un tout petit peu supérieur à celui que nous avons dans l'étude HAVEN 3 (entre de 1,3 et 1,5). C'est une moyenne. Je ne sais pas si c'est significatif ou si c'est dû au fait qu'il y aurait des creux de

vagues. Plus de 50 % des patients n'ont pas du tout saigné. Nous avons l'impression que cela marche aussi bien.

Si nous analysons la tolérance, sans revenir sur les effets indésirables rapportés quand il y avait administration de FEIBA, puisque nous ne sommes pas du tout dans cette catégorie chez les patients sans inhibiteur, c'est dommage, car cette histoire de microangiopathie thrombotique que l'on ne verra probablement jamais plus occupe trois pages dans les RCP, dans les recommandations, dans les papiers remis aux patients. C'est dommage, car cela empoisonne complètement les recommandations pour des patients qui ne sont pas concernés. Dans toutes les études, en comptant les Japonais, on arrive à 393 patients traités en étude. Le gros des réactions, c'est des réactions locales au point d'injection, comme souvent avec les injections sous-cutanées. Elles ne vont pas en s'amplifiant. Cela n'entraîne jamais l'arrêt du traitement pour réaction allergique majeure. Les thromboses, nous n'avons pas vu dans cette catégorie. Il est recherché activement les anticorps dirigés contre le médicament qui pourraient le neutraliser. Au cours des essais cliniques, ils ont changé leurs méthodes de détection et augmenté la sensibilité. Ils en ont découvert 14. L'évocation dans les RCP et le dossier est très succincte. Sur les 14, trois auraient entraîné une modification de la pharmacocinétique et du taux de médicament circulant qui doit être directement corrélié à l'efficacité du médicament. Et sur les trois, un dans l'étude HAVEN 1 aurait dû arrêter l'étude par inefficacité. Il était redevenu sévère. Un autre est parti de lui-même. Nous aurions aimé en savoir pourquoi (si cela marche, pourquoi quitter l'étude ?). Et le troisième a continué à se traiter apparemment sans problèmes.

Puis, je ne l'ai pas dans le dossier, mais j'ai une collègue qui m'a raconté qu'elle a un patient avec inhibiteur qui s'est immunisé contre HEMLIBRA, qui s'est remis à faire des ecchymoses et des hémarthroses et qui a dû repasser au NOVOSEVEN. Dans la pharmacovigilance, nous avons connaissance d'un cas, depuis que le produit a l'AMM pour les inhibiteurs, de patients devenus résistants. Il est important de le mentionner. C'est un médicament qui, lorsqu'il est mis en place, révolutionne tellement la vie des patients qu'ils vont oublier leur maladie. Il faut que les gens à leur contact sachent interpréter ces manifestations.

En conclusion, la facilité d'utilisation, l'allègement thérapeutique, l'efficacité supérieure à celle du traitement conventionnel en prophylaxie représentent une réelle avancée thérapeutique pour les hémophiles A sévères sans inhibiteur qui n'étaient pas pourtant pas démunis sur le plan thérapeutique.

Les remarques, puisqu'il faut essayer d'être critiques : il n'y a pas d'étude chez les enfants de moins de 12 ans sans inhibiteur. Nous n'avons pas peur puisque 41 enfants avec inhibiteur ont été inclus. Chez eux, le bénéfice était spectaculaire, et tous les enfants sans inhibiteur voudraient pouvoir vivre pareil. C'est dommage, parce que l'on aurait aimé pouvoir quantifier, même de manière historique, avec d'autres cohortes. Dans tous les autres essais cliniques, il y a des études chez les patients dits PUPs ou naïfs (patients pris dès le début avec un nouveau traitement) pour évaluer à long terme les conséquences sur le statut orthopédique.

Il est bien que les patients ne saignent pas, mais nous voulons aussi montrer à long terme qu'il n'y aura pas la moindre altération. On nous laisse toujours entendre que les prophylaxies ne sont pas parfaites même actuellement et que même un patient qui ne saigne pas sous prophylaxie par facteur VIII fait peut-être des micro-saignements qui abîment son état orthopédique. Il faudrait que l'on puisse avoir des références et des mesures. Il est dommage qu'ils n'aient pas prévu de le faire dans une étude prospective. Enfin, il y a très peu d'expérience chez les enfants de moins de deux ans. Or, c'est l'âge où nous pouvons être amenés à commencer la prophylaxie. Je n'ai pas beaucoup d'enfants dans ma cohorte, dans mon service. Nous en avons, mais nous n'avons plus d'hôpital pédiatrique. Nous les envoyons à Necker. Je ne sais pas si les cliniciens vont oser démarrer très tôt chez les tout-petits ou si l'on va infliger à des nouveau-nés de six mois qui ont fait une hémorragie cérébrale des prophylaxies avec deux ou trois injections avec un Port-a-Cath ou si l'on va oser les mettre sous ce traitement. Et si l'on ose le faire, car on y est autorisé dans l'AMM, c'est dommage que ce ne soit pas dans le cadre d'une étude. Comme toujours, on voit bien que les informations obtenues par pharmacovigilance diffusent mal, ne sont jamais ramenées au dénominateur. On n'a jamais l'information complète. C'est très dommage de ne pas avoir cela.

On a notre registre français, FranceCoag, qui met quatre ans à sortir les informations et dans lequel on pourrait voir apparaître tout cela. Pour l'instant, le rendement est un peu décevant dans ce registre.

Les extrêmes ne sont pas bien représentés. J'ai une cohorte avec des patients très âgés. J'ai même le plus vieux de France, 93 ans et un inhibiteur. Bien qu'il soit hospitalisé deux fois par an pour hémorragie grave et traité par FEIBA, je ne sais pas si je vais oser lui mettre de l'HEMLIBRA. Je n'ai pas envie de l'achever d'un coup d'HEMLIBRA. J'ai peut-être tort. Vu son espérance de vie, j'ai peur d'être le déclencheur. J'ai des patients qui dépassent les 70 ans. J'en ai un de 70 ans que nous avons mis sous HEMLIBRA qui avait un inhibiteur, donc on était dans l'AMM. J'ai un peu tremblé, mais nous l'avons fait. Il avait été opéré d'un cancer de la langue. Avec la radiothérapie, cela cicatrisait. Déjà la chirurgie avait été difficile à cause de la mauvaise possibilité d'hémostase sous FEIBA. Il était hospitalisé pour des re-saignements et des transfusions sanguines, car les saignements étaient importants. Sous HEMLIBRA, à la deuxième injection, il ne saignait plus. Pour ce patient qui avait été toute sa vie avec un inhibiteur, qui avait été mal coagulé par des agents by-passant, c'est merveilleux. Je n'ai pas eu d'arrière-pensée attestée ce médicament, mais j'ai mis six mois à le faire après l'AMM.

Pour les coronariens, je n'ai pas trop d'arrière-pensées non plus. Mes patients sont vieux. J'en ai pas mal qui ont été stentés. Ce n'est pas forcément un signe de vieillesse. Nous n'hésitons pas à leur faire tous les gestes justifiés sur le plan cardiologique. Quand ils se retrouvent sous aspirine ou biothérapie anti-agrégante, on les met en prophylaxie par facteur VIII. Cela ne sera pas criminel d'arrêter de leur injecter du facteur VIII et de leur donner HEMLIBRA, mais il faudra documenter cela prospectivement.

On me demandait combien de patients seraient incluables. Heureusement, on ne compte pas que sur mes chiffres. Je n'ai pas regardé ceux du laboratoire pour ne pas être perturbée. Mais

est-ce que l'on peut prendre le registre FranceCoag, qui est censé être exhaustif et contenir les modalités thérapeutiques de tous les patients la dernière visite ? Il y a à peu près 1900 hémophiles sévères sans inhibiteur, 1300 en prophylaxie. On pourrait dire que tous ceux-là relèvent de HEMLIBRA. Est-ce que les 600 autres ne sont pas à la demande, parce qu'ils en ont marre de se piquer ou, parce qu'ils ont décidé de ne plus bouger pour ne plus saigner et ne font plus rien ? Les patients que j'ai mis avec inhibiteur sous HEMLIBRA disent qu'ils font plus de choses, ont changé de vie... Est-ce que l'on doit limiter aux patients qui avaient l'indication absolue de prophylaxie ? Des interrogations vont apparaître au jour le jour. Je n'ai pas de raison de dire à un patient qui se traitait trois fois par an à la demande de prendre ce médicament et que cela lui sauver la vie. D'abord, le bénéfice en termes de survie n'a pas été démontré dans ces études beaucoup trop courtes. Il n'y a pas de décès. Nous ne savons pas si nous protégeons vraiment sur la vie. Faut-il imposer à quelqu'un de 50 ans un traitement préventif, certes léger, mais avec des risques inconnus, mais qui ne semblent pas si énormes ?

Un aspect économique me perturbe toujours dans l'hémophilie. Les patients ont des stocks monstrueux de facteurs VIII chez eux pour les prophylaxies. La loi, c'est de ne pas dispenser plus que pour un mois de traitement. Un patient qui s'injecte 15 fois 3000 unités par mois, il a 45 000 unités de facteur VII, donc a à peu près pour [REDACTED] dans son frigidaire une fois par mois et qu'il s'injecte par fraction [REDACTED].

Si on fait la quadruple dose, le prix n'est pas fixé pour HEMLIBRA quand il sera répandu chez tout le monde, mais actuellement, [REDACTED]

en quatre petits flacons dans le réfrigérateur. Avec le facteur VIII, je vois les patients qui partent en vacances, oublient le flacon au soleil. On fait tomber le flacon en sortant la salade du frigidaire. Peut-on laisser de tels concentrés ? Je n'ai pas peur d'un trafic. Les patients ont tellement intérêt à se l'injecter, ils ne vont pas le revendre pendant les vacances. Mais faut-il leur laisser la responsabilité de se l'injecter ? Si l'association de patients m'entendait, je me ferais tuer. C'est leur indépendance qui est mise en jeu. Je me dis que pour un traitement si merveilleux qui fait disparaître leur maladie, aller 12 fois par an dans un centre de santé où l'on fait une injection sous-cutanée, ce serait peut-être justifié sur le plan économique.

Il y a la manière dont le produit est présenté. Autant les facteurs VIII, qui étaient des dizaines sur le marché, avaient rivalisé d'ingéniosité pour faire des kits et des gadgets d'injection maniables et séduisants, autant là, ils ne se sont pas « foulés ». Il y a un flacon de poudre et un flacon d'eau. C'est de tous petits volumes, sans seringue de reconstitution. Il n'y a pas les aiguilles. Il y a une vague aiguille de transfert. Puis, il y a une paperasse monstrueuse. Il y a un petit carnet. Il y a un guide d'administration pas à pas pour le patient. Il y a 15 pages pour apprendre à reconstituer le produit. Il y a une boîte avec deux petits flacons et voilà tout ce qu'il faut pour arriver à l'injecter. Moi-même, je n'y comprends rien.

Vous avez un guide pour le professionnel de santé. Le médecin traitant, quand il va voir cela, va envoyer à l'hôpital. Dans les cliniques quand un patient vient pour une entorse, quand il est hémophile, on nous l'envoie.

Il y a un guide pour le laboratoire, puisque HEMLIBRA fausse tous les tests. On vit la même chose avec les nouveaux anticoagulants. Ce n'est pas à Périgueux, qu'ils vont d'un seul coup arriver à rechercher un anticorps anti-VIII chez un patient qui est devenu résistant, parce qu'il faut un réactif bovin. Je ne sais pas quel biologiste à part celui d'un centre d'hémophile va regarder tout cela.

Il y a aussi le guide destiné aux patients et aux aidants. Et il y a une carte d'alerte à remettre au patient (s'il se passe quelque chose de grave, surtout la microangiopathie thrombotique). Il y a des avertissements tous genres. S'ils arrivent aux urgences avec cela, on va appeler l'astreinte d'hémophilie. Je ne sais pas si l'astreinte d'hémophilie va rester. Nous ne serons plus là que pour les cas exceptionnels.

Une autre chose m'a gênée. Ils ont mis un grand dépliant avec le formulaire où ils donnent des exemples au cas où vous ne sauriez pas calculer les doses. Ils ont fait un grand dépliant en expliquant quel flacon choisir en fonction de la dose à injecter. Ils ont fait ce qu'ils pouvaient pour s'adapter au poids de tout le monde. Il y a des flacons de 30, 60, 105 et 150 mg. Voyez que la concentration du produit n'est pas la même dans tous les flacons. On ne peut pas pooler dans une seringue les flacons de 30 mg avec les autres, puisque la concentration est différente, cela modifierait la stabilité.

Pour un patient de 60 kg, il doit recevoir 90 mg par semaine. J'injecte un flacon de 60 et un flacon de 30, mais on doit le piquer deux fois. Ce n'est pas dramatique, avant il avait un inhibiteur, il saignait tout le temps... Il a tout de suite accepté. Mais la firme recommande de mettre 0,6 ml de la solution à 0,7. J'ai calculé, vous jetez ██████ par injection. Pour les patients qui pèsent 90 kg, c'est quatre points de ponction. Ils préféreront prendre quatre flacons de 150 et en jeter. Il est gênant que l'on n'ait pas demandé plus de rigueur dessus.

Vraiment, on révolutionne la prise en charge de l'hémophilie. Il y a 30 ans on expliquait au patient que dès qu'il ressentait quelque chose c'était un saignement. Maintenant, ils ne saignent quasiment plus. Les adultes croient toujours que dès qu'ils ont une douleur arthrosique, c'est un saignement. Les jeunes enfants ne savent plus qu'ils sont hémophiles. Il faut rappeler aux parents que s'il tombe sur la tête, ils sont hémophiles mineurs et ils peuvent faire une hémorragie cérébrale plus facilement qu'un autre enfant. Donc, nouvelle éducation très importante à faire. C'est la fameuse éducation que nous sommes censés faire aux hémophiles mineurs et que nous avons du mal à faire, parce qu'ils ne sentent pas malades et viennent très rarement en consultation.

Ensuite, il y aura les cas que j'ai exposés où la chirurgie en urgence ou non (en urgence, ce sera rare) ou les gros traumatismes justifieront des traitements additionnels. Le suivi justifie un biologiste qui a lu la brochure et qui a les réactifs appropriés, un médecin qui sait suivre les choses. On faut rappeler aux patients qu'ils peuvent devenir résistants au traitement dans un délai qui n'est pas encore précisé que l'on n'a pas beaucoup de cas rapportés pour l'instant.

J'espère que je ne vous ai pas trop embrouillé avec cela.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci beaucoup. Nous sommes passés de considérations très scientifiques et médicales à des considérations de prix. Le prix ne nous concerne pas. Cela paraît curieux, mais c'est comme cela.

Par contre, les remarques que vous faisiez en termes de facilité d'utilisation, cela nous concerne. C'est très bizarre et cela mérite d'être souligné. C'est incroyable. Pour un tel médicament, ne pas pouvoir mélanger deux concentrations de produit et être obligé de faire deux injections parce que l'on ne peut pas mélanger les produits, c'est !

**Mme le D<sup>r</sup> STIELTJES.-** Et ne pas donner tous les kits !

**M. LE PRÉSIDENT.-** C'est de la négligence. C'est compréhensible, parce qu'ils sont seuls, mais ce n'est pas acceptable.

Le rôle de l'éducation est essentiel. L'institution du traitement, c'est à l'hôpital, dans un centre spécialisé. Nous pouvons considérer que l'éducation sera correcte lors de la mise en œuvre du traitement. Le début du traitement est nécessairement à l'hôpital.

**Mme le D<sup>r</sup> STIELTJES.-** Pour l'instant, on le fait toujours à l'hôpital, ne serait-ce que pour montrer le maniement qui est assez complexe. On avait commencé en ATU, car il y avait eu une ATU pour les hémophiles avec inhibiteur. Dans l'ATU la cohorte, il y avait recommandation de démarrer à l'hôpital. Nous avons fait les quatre premières injections à l'hôpital, les premières avec une infirmière, sachant qu'à chaque fois les patients en faisaient de plus en plus. Maintenant, les quelques-uns que j'ai qui se traitent à domicile (qui sont avec inhibiteur) le font très bien. Ce sont des adultes. Il n'y a pas de gaspillage. On a choisi la posologie la plus proche.

Je pense que c'est préférable de démarrer à l'hôpital. Il est dit que l'on ne doit pas le faire tant que l'on n'a pas été bien formé.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Effectivement, c'est un médicament à prescription hospitalière. Un livret de 10 pages pour expliquer comment préparer le produit, ce n'est pas...

**Mme le D<sup>r</sup> STIELTJES.-** C'est aberrant, personne ne veut le lire.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Sur les coronariens, vous nous avez rassurés. On peut continuer à donner des antiagrégants plaquettaires, donc ils continuent à être traités.

**Mme le D<sup>r</sup> STIELTJES.-** Oui, cela me démoralise d'entendre que l'on ne fera pas de traitement, parce qu'ils sont hémophiles. On peut mettre une prothèse de genou, opérer une tumeur cérébrale. Ensuite, ce n'est pas toujours facile de savoir comment gérer les choses. Là, nous sommes plus gênés pour les patients qui ont besoin d'une anticoagulation au long cours, par exemple avec trouble du rythme. Mais maintenant, nous avons la possibilité d'avoir des chirurgies cardiaques que l'on s'autorise, comme la fermeture de l'auricule. Mettre un traitement anticoagulant avec une prophylaxie qui ne corrige pas complètement une

hémophilie, c'est embêtant. Nous avons beaucoup d'hémophiles mineurs qui sont sous XARELTO.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Avant de laisser la parole aux associations de patients, l'administration toutes les quatre semaines, vous avez montré la pharmacocinétique. On pense qu'il n'y a pas de surrisque de saignement avec l'administration toutes les quatre semaines, mais on est aussi efficace. Ça a l'air d'être aussi efficace...

**Mme le D<sup>r</sup> STIELTJES.-** Cela a l'air, mais il n'y a qu'une petite cohorte de 48 patients et il y avait une moyenne de saignement un peu supérieure (, mais comme il n'y a pas de comparaison directe, je ne sais pas ce que cela veut dire) aux deux cohortes précédentes dans l'étude randomisée où les patients recevaient toutes les semaines ou toutes les deux semaines.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Ils vont continuer dans cet axe ? Toutes les quatre semaines, c'est vraiment très intéressant.

**Mme le D<sup>r</sup> STIELTJES.-** Bien sûr. Je dirais que c'est intéressant surtout si le traitement n'est pas à la maison. Si c'est à la maison, il faut de la régularité. Toutes les semaines, on n'oublie pas. Tous les 15 jours, on peut oublier.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Les associations de patients ont contribué.

**M. Le P<sup>r</sup> THIERRY.-** L'AFH contribue souvent. Le document est long, très complet et très structuré. Je vais lire quelques extraits, non pas sur l'impact de la maladie, mais sur la connaissance des traitements en cours.

Il y a un point intéressant sur « alléger la prophylaxie (3.2.1.) » : l'injection intraveineuse des thérapeutiques actuelles est difficile à accepter tout au long de la vie : chez les enfants en bas âge, les infirmières libérales sont nombreuses à refuser de se déplacer compte tenu de la voie d'abord qui est rarement utilisée en soins de ville. Le passage à des soins en sous-cutané éviterait ces refus de professionnels. Chez les adultes, l'abandon de la prophylaxie pour plus de la moitié des patients est lié à la difficulté d'accès veineux et à l'absence apparente de saignements les effets articulaires étant déjà présents.

Effectivement, je vais passer très vite sur la reconnaissance, puisque nous avons parlé de traitement révolutionnaire, pour aller vers l'intérêt de cette contribution qui est à la fois exigeante et prospective.

Sur l'expérience avec le médicament, les points positifs (nous en avons parlé), c'est la diminution des saignements, la rapidité d'administration et la moindre contrainte, l'avantage réel pour nourrissons et personnes âgées, le nombre d'injections plus faible, l'apprentissage, y compris chez les enfants plus jeunes, le sentiment d'une nouvelle vie, de rajeunir, la reprise d'activités physiques qui est un point très bien présenté, l'amélioration de la qualité de vie et la facilitation de la gestion des actes chirurgicaux.

Là où cela devient très intéressant, c'est la notion de doute persistant sur les micro-saignements (ce sont des demandes que l'AFH répercute l'occasion de l'évaluation de ce médicament) et un certain nombre de points négatifs. Le point négatif intéressant (vous en avez parlé, Madame), c'est la reconstitution partielle du volume et son impact financier : perte de 0 à 50 % du volume selon la masse du patient, dosage en fonction de la masse au kilogramme près, faible variété de flacons, perte de nombreuses unités non injectées et donc jetées entraînant un coût financier majeur non justifié (jusqu'à 50 % d'un flacon) ; packaging et conservation améliorable, absence de stylo pré-injectable comme pour les insulines dans un diabète de type 1 (ils vous rejoignent aussi sur l'évolution de la perception que l'on va avoir de cette maladie), conservation permanente au frais non obligatoire pour les autres médicaments facteurs VIII ; gestion de saignement avec facteurs conventionnels, nécessité de conserver un stock de facteur VIII et risque de perte si péremption. Sur la persistance du risque d'inhibiteur, ils la prennent en charge et demandent un renforcement de la surveillance nécessaire. Il soulève le problème de l'absence de protocole thérapeutique pour la population jamais traitée aux facteurs de coagulation. Les patients ne recevront jamais de facteur VIII. S'il faut malgré tout en injecter face à un saignement, comment gérer cette approche thérapeutique, sachant qu'il n'y a pas de données sur la coassociation d'une double prophylaxie facteur VIII/HEMLIBRA ?

Voilà ce que je voulais vous dire.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci beaucoup. Ils insistent sur les mêmes points qu'a donnés notre expert.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.-** Les études de pharmacocinétique, c'est en dosage de l'anticorps ou du médicament ?

**Mme le D<sup>r</sup> STIELTJES.-** Le dosage du médicament dans le sang. En parallèle, ils ont mesuré les tests de coagulation. Le TCA est raccourci à peu près 70 % de la normale. Chez les patients devenus résistants, le TCA est redevenu un TCA d'hémophilie non substituée, c'est-à-dire supérieur à une fois et demi ou deux fois la normale. Il y a des tests, mais ce ne sont pas des tests de surveillance, et ce n'est pas de la routine.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.-** Je comprends, mais chez le sujet sain, quelle est la demi-vie ?

**Mme le D<sup>r</sup> STIELTJES.-** Je crois que c'est la même. Je crois que c'est une semaine. Non, c'est peut-être plus... Ou une semaine, je crois. C'est la même chez le sujet sain que chez le patient hémophile.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.-** Est-ce que le laboratoire prévoit des essais chez l'enfant de moins de 12 ans ?

**Mme le D<sup>r</sup> STIELTJES.-** J'ai l'impression que non. C'est très dommage. C'est une population très intéressante pour confirmer qu'il n'y a pas de saignement.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.-** Ne pouvons-nous pas faire cette recommandation ? Ce n'est quand même pas normal.

**Mme le D<sup>r</sup> DEGOS.-** D'après ce que vous dites, si cela transforme vraiment la vie des hémophiles, à la première manifestation de la maladie ou même lors du diagnostic prénatal, il faudrait...

**Mme le D<sup>r</sup> STIELTJES.-** Il faudrait traiter pour transformer cette hémophilie en hémophilie mineure. À la première manifestation, il faudra traiter la manifestation. Ce n'est pas le traitement de la de l'hémorragie. On pourra faire une dose de VIII. On laisse les cliniciens tenter de le faire chez un enfant de trois mois. Il faut au moins que ce soit dans un registre ou une étude. C'est noté que l'on peut le donner à tous, avec en tout petit « , mais il n'y a pas d'expérience ».

Il n'y a pas trop de raison d'avoir peur. La cinétique est la même, quel que soit l'âge.

**Mme le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Il y a un registre exhaustif des hémophiles en France. Même si ce n'est pas prévu par le laboratoire, est-ce que vous pensez que les médecins qui ont en charge auront à cœur de le faire ?

**Mme le D<sup>r</sup> STIELTJES.-** Dans ce registre, pour les patients FVIII, depuis 20 ans, on recueille prospectivement, de façon très rapprochée (tous les trois mois au début de la vie) le nombre d'hémarthrose, l'état ostéo-articulaire. Nous aurons un très bon groupe contrôle ce qui nous avons initié la prophylaxie précoce qui était le gold standard. Nous continuerons ce suivi avec HEMLIBRA et nous aurons toutes les informations. C'est regrettable. Le laboratoire avait une participation à prendre, ne serait-ce que pour un recueil plus exhaustif. Nous, c'est un registre prospectif. Nous ne sommes pas comme dans un essai clinique. Le laboratoire pouvait investir plus dans les évaluations.

**Mme le D<sup>r</sup> DEGOS.-** L'AMM étant à tout âge, nous pouvons demander un registre prospectif chez les moins de 12 ans.

**Mme le D<sup>r</sup> STIELTJES.-** Oui.

Nous avons FranceCoag dans ce cas. Ils vont répondre qu'il y a FranceCoag. Mais pourquoi faire autant d'études observationnelles s'il y a FranceCoag ?

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous pouvons les solliciter spécifiquement sur ce point.

**Mme le D<sup>r</sup> STIELTJES.-** Pour demander plus de détails que ce qu'il y a dans FranceCoag.

**Mme le D<sup>r</sup> BINARD.-** Merci pour le topo très éclairant. Vous avez dit que dans certains cas, vous êtes objets de mettre des Port-a-Cath chez les enfants ou adolescents. Quelle proportion de vos patients le nécessite ?

**Mme le D<sup>r</sup> STIELTJES.-** Je n'ai pas assez d'enfants. Pour des petits qui avaient des inhibiteurs et qui devaient être mis en tolérance immune, si on les mettait en tolérance immune avant l'âge de deux ou trois ans, quasiment tous avaient besoin d'un dispositif implantable. Pour les

prophylaxies, comme c'est très lourd de passer au stade Port-a-Cath, avec le risque infectieux, les cliniciens tâtonnent pour chercher la prophylaxie la plus lâche possible pour éviter à l'enfant de saigner. Nous sommes dans un compromis entre une prophylaxie supportée, mais assez médiocre, et pour laquelle le patient saigne chaque année, et nous savons que chaque saignement peut avoir des conséquences à long terme. Vraiment, nous perdrons ce risque de faire une prophylaxie mal adaptée. Souvent on dit : « On commence une fois par semaine, et si cela saigne, on passera à deux. » Il va saigner et c'est un saignement de plus que l'on fait supporter à l'articulation. Mais tout le monde n'a pas Port-a-Cath, et souvent à cinq ou six ans, on peut l'enlever.

**Mme le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Je vais revenir sur les demandes de l'association de patients sur les stylos auto-injectables, etc. À votre avis, est-ce que la firme a l'intention de développer cela ou est-ce que pour le moment, ils continuent à faire leurs ampoules dont on jette la moitié ?

**Mme le D<sup>r</sup> STIELTJES.**- Ils n'ont pas annoncé autre chose.

**Mme le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Cela pourrait faire partie des recommandations.

**Mme le D<sup>r</sup> STIELTJES.**- Oui, qu'il fasse quelque chose de beaucoup plus maniable pour les patients et qui restera un traitement à domicile de choix. Là, il y a de quoi avoir peur. Même les infirmières étaient mal à l'aise, relisant sans arrêt les notices pour injecter ce médicament.

**M. LE PRÉSIDENT.**- L'ANSM n'a rien dit ?

**Mme FERARD, pour l'ANSM.**- Sur les conditionnements, je ne sais pas, mais je vais rapporter aux collègues. Sur les documents éducationnels, est-ce que la HAS peut demander au laboratoire de les revoir ? Nous les voyons par-derrière. Nous serons attentifs sur ce point. Sur le conditionnement, je ne peux pas répondre.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous allons être clairs et nets. Si l'ANSM pouvait être aussi violente, ce serait bien. Ce n'est pas acceptable.

**Mme le D<sup>r</sup> DEGOS.**- On ne peut pas jeter la moitié. C'est impossible. Du point de vue de la Solidarité nationale, il n'est pas acceptable de jeter la moitié d'un flacon.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Et la facilité d'emploi pour le patient qui paraît vraiment à désirer.

**Mme le D<sup>r</sup> STIELTJES.**- Les patients que j'ai sont des adultes qui étaient très experts en injection intraveineuse, qui faisaient très bien leurs injections de facteur. Les patients traités à domicile sont souvent des patients très soigneux qui font mieux cela que les infirmières.

**Mme le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Mais si l'on demande ça aux adolescents, cela ne sera pas la même rigueur.

**Mme le D<sup>r</sup> STIELTJES.**- Bien sûr. Le stylo serait... On ne sera plus malade. On ne va pas passer des heures sur une notice.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Si nous mettons que la prescription mensuelle doit se faire dans un service spécialisé, est-ce que ça permettrait d'économiser des flacons en réallouant le reste d'un flacon à un autre patient ?

**Mme le D<sup>r</sup> STIELTJES.-** C'est quasiment impossible. Ce n'est pas que nous n'avons pas le droit, mais il faudrait aligner les patients. Ce serait très compliqué. C'est louable, mais je ne crois pas.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Sinon, vous plaidez pour une prescription mensuelle hospitalière.

**Mme le D<sup>r</sup> STIELTJES.-** J'ai du mal à plaider, car je vois mes patients enchantés avec leur dose hebdomadaire. Je ne sais pas s'ils voudront passer à tous les 15 jours. En passant à tous les 15 jours, nous risquons d'oublier des doses. Je ne sais pas. Vous faites un jour fixe chaque semaine. Si vous avez oublié le dimanche, vous pouvez faire le lundi, mardi ou mercredi. Tous les 15 jours, je demanderai.

Toutes les quatre semaines, cela prise de faire de gros volumes avec nécessité de trois ponctions. Est-ce que l'on gagne quelque chose à se piquer trois fois une fois par mois au lieu d'une fois par semaine ?

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.-** Si j'ai bien compris, il n'y a pas eu d'étude comparative chez l'adulte sans inhibiteur en prophylaxie d'HEMLIBRA *versus* le facteur VIII ?

**Mme le D<sup>r</sup> STIELTJES.-** Si, c'était le bras D de l'étude HAVEN 3.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.-** En intra-patient. Mais en comparatif ?

**Mme le D<sup>r</sup> STIELTJES.-** Non, pas en comparatif. Même les facteurs VIII ne se comparent jamais entre eux. On n'est que sur de la comparaison historique. Il se compare toujours aux mêmes patients à la demande ou à des groupes de patients à la demande. Cela ne se fait jamais. Ce serait dur maintenant de proposer à des gens d'être randomisés. Je n'oserais pas le proposer.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** Comme avec les anticorps, il y a le problème de l'immunogénicité. Aujourd'hui, elle est manifestement faible, mais elle peut augmenter avec le temps et la durée d'utilisation. Quand il y a un anticorps neutralisant, que faites-vous aujourd'hui ? Êtes-vous obligés d'arrêter le produit ?

**Mme le D<sup>r</sup> STIELTJES.-** Dans les deux cas rapportés (un hors étude), le patient est redevenu hémophile. Le TCA s'était rallongé. Il neutralisait le traitement comme un anti-VIII peut neutraliser le facteur VIII. Il redevenait hémophile relevant de ses traitements habituels. L'anticorps n'interfère pas sur le facteur VIII. Il n'y a aucune réaction croisée. Par contre, si c'est un enfant, il peut être exposé à s'immuniser de nouveau contre le facteur VIII. On retombe dans le schéma traditionnel d'un hémophile chez qui cette option thérapeutique ne fonctionne pas. Il faut se rappeler qu'un enfant exposé au VIII peut développer un anti-VIII. Ce sera très peu de patients. Il ne faudra pas que l'on oublie quelle est la maladie de base, car elle sera très bien effacée.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** Vous avez d'autres anticorps monoclonaux dans le pipeline ?

**Mme le D<sup>r</sup> STIELTJES.-** Il y a des essais cliniques qui développent un anticorps anti-TFPI, inhibiteur physiologique de la coagulation. Nous étions investigateurs pour un essai clinique qui allait démarrer. J'y suis allée à une première réunion d'investigateurs et l'on a annoncé qu'un patient avait fait une thrombose veineuse. Quelques semaines plus tard, on nous a appris que l'essai était suspendu tant que nous n'en savions pas plus.

Il y avait un essai de développement d'un inhibiteur de synthèse de l'antithrombine, visant à générer les déficits sévères en antithrombine chez les patients hémophile en disant que si on lève ce frein de la coagulation. Cela me paraissait audacieux. Il y a eu dans un essai clinique un décès. L'essai a été suspendu et a repris. Nous n'avons pas voulu être investigateurs dedans.

Les essais de thérapie génique avancent à toute vitesse.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci pour votre exposé.

**Mme le D<sup>r</sup> STIELTJES.-** Merci de votre attention.

*(L'expert quitte la séance.)*

**M. LE PRÉSIDENT.-** L'ANSM veut dire quelque chose.

**Mme FERARD, pour l'ANSM.-** J'ai eu un retour de la direction produit qui est en charge de ce produit. Pour information, il y a une étude PASS qui va être mise en place en France en 2020, notamment pour suivre les risques déjà identifiés. Je fais remonter le risque d'immunisation qui est déjà bien identifié, car suivi dans les PSUR. *A priori*, il y a une extension d'indication en janvier 2019 pour laquelle il y a une mise en garde ajoutée dans le RCP. *A priori*, il y a une proposition de mettre un warning dans le RCP sur le risque d'immunisation. C'est particulièrement suivi. Nous regarderons dans la PASS mise en place, nous le suivrons particulièrement.

**M. LE PRÉSIDENT.-** C'est important dans la mesure où le nombre de prescriptions va être beaucoup plus large.

**M. le P<sup>r</sup> HUADET.-** Tous les traitements qui utilisent les anticorps monoclonaux sont susceptibles de voir se développer des anticorps neutralisants. C'est exceptionnel. Sur 14 cas, il y avait un ou deux neutralisants. C'est vraiment rare.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous avons eu un exposé remarquable de notre experte qui a bien insisté sur l'intérêt du médicament, la qualité de vie et la faiblesse du dossier en ce qui concerne les patients très jeunes qui vont être traités.

Il nous revient de préciser tous ces points, sachant que, comme je l'ai indiqué, la préparation, le mode d'emploi, le mode de préparation du produit ne sont pas satisfaisants. Nous pourrions insister sur ce point.

**Mme le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Puis insister sur le vrai besoin d'un registre bien suivi des enfants de moins de 12 ans, depuis l'initiation du traitement au diagnostic d'hémophilie.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Je voudrais revenir sur la préparation du médicament. Si nous nous plaçons sur les niveaux de prix qu'il y a, actuellement, la chimiothérapie anticancéreuse, c'est préparé avec une certaine répétition en pharmacie hospitalière. On demande de faire les prescriptions avant 10 heures du matin pour que cela soit mis en branle.

Pour des médicaments où le flacon [REDACTED], cela ne me choquerait pas qu'il y ait une fabrication d'une dose individuelle dans une pharmacie hospitalière.

**Mme le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Ce n'est pas possible pour la maison.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Il y a des préparations à 30 et d'autres à 60 mg, que l'on ne peut pas mélanger.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** J'entends, mais on parle de demi-flacon perdu.

**Mme le P<sup>r</sup> BRAGUER.-** En plus, il faudrait que les patients soient tous convoqués le même jour au même moment pour utiliser un fond de flacon de l'un pour un autre. Sinon on ne gagne rien. Cela coûte plus cher, on ne gagne rien et cela supprime l'intérêt de l'administration à domicile pour des patients quand même souvent bien éduqués.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.-** Je n'ai pas de question, mais une remarque. C'est peut-être par contraste avec le dossier précédent, PRAXILENE, je suis étonné que la firme joue « petit bras » et demande une ASMR IV. Je pense que l'amélioration du Service Médical Rendu est plus que faible. Pouvons-nous voter en commençant plus haut ?

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** C'est sur l'extension.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Il a déjà un ASMR IV.

**Mme le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Non avec l'inhibiteur.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** Je vais dans le sens de Michel. Les résultats sont quand même énormes. En termes thérapeutiques, les résultats sont énormes. Les résultats en termes de qualité de vie, contraintes, etc. sont importants aussi. Je suis surpris du IV.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** C'est par rapport à quoi ?

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** L'injection de facteur VIII.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est une demande dans la prise en charge, actuellement constituée de facteur VIII. La différence, par rapport au dossier intérieur, pourrait être le besoin qui est certes un peu différent. Le Docteur Stieltjes a dit que cela pourrait améliorer la qualité de vie, mais nous avons des facteurs VIII. C'est le même type de données, le même niveau de

preuve. Ce sont des données avec des comparaisons par rapport au facteur VIII en prophylaxie de niveau de preuve faible, mais c'est du même niveau de preuve que le premier dossier que vous aviez vu.

**M. LE PRÉSIDENT.-** C'est ce que dit Michel. C'est le même niveau de preuve que lorsqu'il y a un inhibiteur, d'où notre surprise devant la demande du laboratoire.

**Mme DESSAUCE, pour la CNAM.-** N'est-ce pas à cause des conditionnements ? Dans l'autre indication, est-ce que les conditionnements étaient mieux ?

**Mme KONE, pour la HAS.-** Dans la première indication, les comparateurs étaient différents. Dans l'indication avec inhibiteur, il y avait très peu d'alternatives. Il y avait vraiment un besoin. L'ASMR II, c'est *versus* deux traitements, NOVOSEVEN et FEIBA. Là, dans les tableaux des comparateurs, il y en a plein. Tous les facteurs VIII ont cette indication. On a beaucoup de comparateurs. Nous n'avons pas d'étude *versus* ces comparateurs mais il y a toujours l'avantage de la commodité d'emploi. Les comparateurs sont en IV et lui est une sous-cutanée qui peut être faite une fois par mois. C'est pourquoi le laboratoire demande une ASMR IV dans cette indication.

**M. LE PRÉSIDENT.-** *versus* ?

**Mme KONE, pour la HAS.-** Dans la prise en charge, donc *versus* les facteurs VIII.

**M. le P<sup>r</sup> THIERRY.-** Il y aurait eu le bon conditionnement, nous aurions peut-être été tentés de faire ASMR III, mais avec ce qu'ils ont mis sur le marché, je ne vois pas.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Le conditionnement n'interfère pas le niveau de l'ASMR. Nous pouvons le regretter.

**Mme le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Il y a la commodité d'emploi.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.-** Pour tempérer, les résultats sont spectaculaires ou révolutionnaires vis-à-vis du placebo, mais vis-à-vis du facteur VIII, dans l'étude, avec une comparaison intra-patients, ce n'est pas très différent. Il n'y a pas de statistique, mais ce n'est pas différent vis-à-vis de la prophylaxie en facteur VIII. Même si nous pouvons présumer qu'il y a une amélioration très nette de la qualité de vie comme l'a dit l'expert, ce n'est pas démontré par les datas.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Sur le problème du nombre d'injections par rapport à l'administration de facteur VIII, il y a la qualité de vie, l'état des veines, etc.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.-** Soit j'ai raté quelque chose, soit il y a quand même une efficacité assez extraordinaire, même par rapport au comparateur actif. Le nombre des patients n'ayant aucun saignement, c'est 50, 60 % contre aucun sous le comparateur actif.... Pardon, c'est facteur VIII à la demande.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.-** C'est 60 % *versus* 55.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** Sur le vote, chacun décidera, mais il y a un élément important dans la stratégie. Avec ce produit, on évite que les patients, dont le traitement de dernier recours est le facteur VIII, fassent des anticorps neutralisants de facteur VIII. Cela change éventuellement beaucoup d'histoire naturelle de la maladie. Le jour où ils auront besoin, c'est patient auront toujours le recours au facteur VIII et ils ne seront pas neutralisés. Cela me paraît très important dans la stratégie de prise en charge de ces patients.

La grosse difficulté de la pathologie, c'est qu'on leur donne des facteurs sanguins de substitution et qu'un jour ou l'autre, ils font des anticorps. Ils neutralisent le produit et n'ont plus de possibilité thérapeutique. C'est important. Là, nous sommes en amont et nous allons empêcher l'apparition du développement de facteur neutralisant le facteur VIII. Cela me paraît un élément assez majeur dans la stratégie.

Je suis d'accord que c'est contre placebo, que le niveau de démonstration n'est pas colossal, que nous aurions aimé avoir démonstration un peu mieux faite. Après I ou III...

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.-** Dans la stratégie, c'est plus large que la commodité d'emploi. Il y a la question du Port-a-Cath que l'on va sans doute éviter chez les enfants. Et dans l'étude que citait François, on évite le sous-traitement d'une partie des patients qui injectent à la demande, parce qu'ils en ont marre d'être perfusés et font des incidents hémorragiques dans 50 % des cas, parce qu'ils se sous-traitent du fait de la pénibilité du traitement par facteur VIII. C'est plus que de la commodité d'emploi. On gagne du contrôle et de l'efficacité par cette amélioration et cette voie sous-cutanée.

**Mme KONE, pour la HAS.-** Nous disons que ce n'est pas *versus* un facteur VIII. Nous n'avons pas de données comparatives. Là, on essaie de juger de l'apport. C'est indéniable. On ne discute même pas le SMR important. Là, on doit juger de l'apport du produit par rapport à ce qui existe. Nous n'avons pas d'étude *versus* les facteurs VIII qui sont les comparateurs. Il faut le savoir et retenir que dans l'étude, c'était *versus* absence de prophylaxie.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Il faut avoir en tête les avantages, c'est-à-dire l'absence d'immunisation, le confort, le nombre d'injections. C'est quand même très important.

**[REDACTED], pour la HAS.-** Une des différences avec le dossier antérieur, au-delà des comparateurs, c'était un point souligné sur l'absence d'étude chez les enfants. Je vous demanderais de préciser ce que vous souhaitez.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous le préciserons.

**M. Le D<sup>r</sup> BLONDON.-** Dans l'étude, il y a à peu près la moitié des patients avec HEMLIBRA qui ont quand même eu du facteur VIII lors des épisodes aigus. C'est 45 ou 48 %. Cela ne les a pas empêchés de recevoir aussi du facteur VIII lors des épisodes.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous exprimerons toutes les précautions, les regrets, etc.

Nous votons. Revendication du laboratoire : SMR important, ASMR IV.

Qui est pour un SMR important ?

*(Il est procédé au vote.)*

SMR important : unanimité.

Nous pouvons commencer par l'ASMR III compte tenu de ce que nous avons dit. Qui est pour ?

*(Il est procédé au vote.)*

ASMR III : 7 voix

ASMR IV : 11 voix

**Mme KONE, pour la HAS.-** Nous allons lire leurs revendications pour justifier pourquoi ils veulent un ISP. Ils estiment que compte tenu de la gravité de l'hémophilie A et de sa faible prévalence, de l'existence de comparateurs cliniquement pertinents indiqués en prophylaxie et donc du besoin médical partiellement couvert qui subsiste dans cette population, de l'impact supplémentaire d'HEMLIBRA sur la morbidité en comparaison aux alternatives disponibles, de l'amélioration importante attendue dans le parcours de santé et de vie des patients, il est attendu un ISP. C'est la revendication du laboratoire.

**Mme BROTONS, pour la HAS.-** Pour l'ISP nous sommes dans la prévalence faible. Le besoin est partiellement couvert par les facteurs VIII. La gravité est importante. ISP en cas d'impact supplémentaire sur la morbidité et d'amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Qui est pour un ISP ?

*(Il est procédé au vote.)*

Pour un ISP : 14 voix

Contre un ISP : 3 voix

Abstention : 1

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.-** Pourrions-nous avoir les diapositives de l'experte ?

**[REDACTED], pour la HAS.-** Je les ai récupérées.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** Il faut lui demander la permission.

**Mme KONE, pour la HAS.-** C'est un médicament à prescription hospitalière. Puis il est écrit que l'initiation doit être faite par une équipe spécialisée. Les commentaires qui ont été faits sur le conditionnement vont être mis.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Il y a deux commentaires très importants. Le conditionnement est inacceptable. En termes de facilité, d'emploi compte tenu du fait qu'il n'y a pas de stylo, c'est aberrant en 2019. D'autre part, il y a le conditionnement qui fait que les doses à administrer nécessitent des mélanges de préparation et qu'il y a une perte importante de produit. Tout cela doit être noté.

Les documents d'éducation sont extrêmement complexes. 15 pages, ce n'est pas raisonnable.

Le deuxième gros point, c'est que nous n'avons pas de résultats sur les enfants de 12 ans. Dire que nous le regrettons et que nous demandons spécifiquement une étude au sein du registre FranceCoag ou un autre. C'est leur problème. Mais nous voulons une étude de suivi pour tester l'effet du produit voire la tolérance chez les enfants de moins de 12 ans, puisque nous n'avons aucun résultat.

Ce sont les deux points majeurs, si je ne m'abuse.

Nous n'adoptons pas sur table et nous préparons un texte pour la semaine prochaine.

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