



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 décembre 2022

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. CEVENFACTA 1 - 2 - 5 mg (eptacog bêta) (CT-19876) Examen Inscription (CT)

M. CLANET, Vice-Président.- Théoriquement, on doit passer à CEVENFACTA, mais je ne sais pas si Madame Stieltjes est présente. On a un peu d'avance, mais elle est là. On va évaluer CEVENFACTA.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Je fais rentrer l'experte. Sur ce dossier, il n'y a pas de report. Concernant les liens du Docteur Stieltjes, il n'a pas été identifié de lien susceptible de la placer en situation de conflit d'intérêts.

(Natalie Stieltjes rejoint la séance)

M. CLANET, Vice-Président.- Bonjour Madame Stieltjes, je vous remercie d'être présente. On va évaluer CEVENFACTA. C'est notre chef de projet qui va nous le présenter, puis on écouterait votre argumentation et votre expertise.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci. Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui, la demande d'inscription de la spécialité CEVENFACTA. Il s'agit d'un nouveau facteur VII de la coagulation recombinante, qui demande une inscription sur les listes villes et hôpital. Ce produit a obtenu son AMM en juillet dernier dans l'indication suivante : patients adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints d'hémophilie congénitale, dans le traitement des épisodes hémorragiques et dans la prévention des hémorragies lors de chirurgies ou procédures invasives dans les groupes suivants : d'une part chez les patients avec des inhibiteurs forts des facteurs de la coagulation VII ou IX, ainsi que chez les patients avec des inhibiteurs de titre bas, dans d'autres populations, mais chez qui une forte réponse anamnétique à l'administration de facteur VIII ou IX est prévisible, et d'autre part, les patients qui pourraient être réfractaires à une augmentation de la dose de facteur VIII ou IX.

Dans le cadre de cette demande d'inscription, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR V dans la stratégie thérapeutique qui inclut le NOVOSEVEN, le facteur VII déjà existant, et il ne revendique pas d'ISP.

Sur la stratégie thérapeutique, je laisserai le Docteur Stieltjes vous en dire davantage. Globalement, à l'heure actuelle, on dispose de deux options thérapeutiques, dits les agents « *bypassants* » : d'une part le facteur VII qui existe déjà à l'heure actuelle, et d'autre part le FEIBA qui a une indication un peu plus restreinte que celle de CEVENFACTA.

Il faut noter que le facteur VII NOVOSEVEN est disponible déjà depuis 1996 dans les indications similaires à celles de CEVENFACTA. A l'époque, il avait eu un SMR important et une ASMR I. La principale différence avec CEVENFACTA, c'est le périmètre de son AMM, puisque d'une part, il est autorisé chez les patients de moins de 12 ans, et d'autre part, il a une AMM plus large avec d'autres indications, notamment dans l'hémophilie acquise.

Pour FEIBA, c'est une AMM qui est limitée à un sous-groupe, à savoir les patients forts répondeurs, et en deuxième intention, uniquement dans l'hémophilie B, et en première intention dans l'hémophilie A. C'est vraiment l'AMM.

Rapidement, une présentation des données disponibles qui ont été déposées à l'appui de cette demande. Cette demande s'appuie essentiellement sur deux études de phase III, l'étude PERSEPT 1 et l'étude PERSEPT 3. L'étude PERSEPT 1 a évalué CEVENFACTA dans le traitement des hémorragies, tandis que l'étude PERSEPT 3 l'a évalué en prévention des hémorragies chirurgicales.

Ces deux études ont un *design* assez similaire, à savoir que ce sont des études de phase III, conduites en ouvert, non comparatives et multicentriques. Toutes deux étaient constituées de deux groupes, avec deux schémas posologiques différents. Elles ont inclus des patients hémophiles A ou B, avec des inhibiteurs qui répondaient aux critères décrits par l'AMM, retenus par l'AMM.

Dans un premier temps pour l'étude PERSEPT 1 dans le traitement des hémorragies, cette étude a inclus 27 patients de 12 ans et plus, avec un total de 468 saignements traités avec ce produit. Le critère principal de jugement était la proportion de succès du traitement à 12 heures, uniquement pour les saignements légers à modérés, et dans les deux groupes de traitement : pour le groupe à la posologie la plus faible, c'est-à-dire 75 microgrammes par kilo, on a eu un taux de succès de l'ordre de 85 % et dans le groupe, à la posologie plus élevée, 225 microgrammes par kilo, le taux de succès était de 93 %.

En notant que le protocole prévoyait de comparer pour chaque groupe cette valeur à un seuil prédéfini qu'ils ont appelé le critère objectif de performance basé sur des données issues de la littérature pour les comparateurs. C'est-à-dire qu'ils ont regroupé FEIBA et le NOVOSEVEN. Il avait prédéfini ce seuil à 55 %. Dans les deux cas, le taux de succès pour CEVENFACTA a été supérieur. En sachant que l'on pourra revenir sur ce point, mais c'est un critère et un seuil qui est discutable.

Concernant l'étude PERSEPT 3, c'est une étude qui a inclus 12 patients de six mois et plus, en notant que l'AMM ayant été octroyée uniquement chez le patient de 12 ans, on se retrouve avec uniquement 7 patients chez qui ce produit a été évalué dans le périmètre de l'AMM. Le critère principal de jugement de l'efficacité était le taux de réponse jugé bonne ou excellente à 48 heures. Dans le fameux sous-groupe de l'AMM, qui reposait sur 7 chirurgies, en sachant que c'était un sous-groupe prédéfini et un facteur de stratification, pour les chirurgies mineures, sur les deux chirurgies évaluées, le produit a été jugé comme un succès dans les deux cas. Et pour les chirurgies majeures, cela a été le cas uniquement pour 3 des 5 chirurgies majeures.

Un dernier point que je voulais porter à votre connaissance, c'est le fait que dans l'étude PERSEPT 1, dans le traitement des hémorragies, une analyse *post-hoc* a été demandée par l'EMA. Cette analyse a été demandée du fait de limites soulevées pour le critère principal qui avait été prédéfini, c'est-à-dire la proportion de succès. D'une part, dans l'analyse principale de ce critère, pour vous rappeler qu'uniquement les saignements légers à modérés avaient

été pris en compte, et d'autre part, que les évaluations manquantes avaient exclu de l'analyse principale ce qui n'est pas conservateur.

L'analyse *post-hoc* conduite à la demande de l'EMA a intégré l'ensemble des saignements, toutes ces vérités. Certes, ce n'est pas beaucoup plus parce qu'il y avait uniquement trois saignements sévères, et d'autre part, a considéré les évaluations manquantes comme des échecs. D'après cette analyse, on retrouve des résultats qui sont très similaires malgré tout à l'analyse prédéfinie, avec un taux de réussite respectivement selon le groupe de traitement, de 81 % et de 90 %.

À savoir que c'est cette analyse qui a été retenue par l'EMA comme étant l'analyse principale d'après elle, et donc ce sont ces résultats qui sont mentionnés dans le RCP. Je vous propose maintenant d'écouter le Docteur Stieltjes, qui va nous faire une analyse critique et nous présenter son rapport. Merci.

M. CLANET, Vice-Président. - A vous, Madame Stieltjes, on vous écoute.

M^{me} STIELTJES. - Je m'excuse de ne pas avoir eu le temps de faire un diaporama. J'ai repris le dossier un peu tardivement après l'envoi de mon rapport, il y a deux mois. Je vais essayer de ne pas trop répéter ce qu'a très bien présenté le chef de projet.

Je voulais peut-être juste resituer la question des hémophiles avec inhibiteurs dans le contexte de santé. Pour vous rappeler que l'inhibiteur a longtemps été considéré comme une des pires complications du traitement de l'hémophilie A et B. Finalement, c'est une complication qui survient classiquement chez 20 à 30 % des hémophiles A sévères, et chez très peu d'hémophiles B sévères, à 2 % après quelques jours d'exposition au traitement substitutif.

Or, comme le *gold standard* du traitement de ces enfants, de ces patients, c'était dès très tôt dans la vie, d'être mis en prophylaxie par des injections répétées de facteur VII ou IX pour prévenir les épisodes hémorragiques, notamment articulaires, et prévenir la détérioration du système ostéoarticulaire, qui peut être très précoce et faire des grands handicapés, l'apparition d'un inhibiteur venait compromettre cette prise en charge optimale. Ces patients ont longtemps été à très haut risque, même de survie jusqu'aux années 1970-80 parce qu'il n'y avait pas de traitement une fois qu'ils étaient immunisés pour enrayer un saignement grave qui pouvait les conduire à la mort, pas une hémarthrose, mais par exemple un saignement digestif.

Dès qu'on a pu utiliser le PPSB, qui a pu être un peu comme un ancêtre du FEIBA, puis le NOVOSEVEN, on a pu avoir un moyen d'agir sur les saignements graves, puis de plus en plus sur des saignements du quotidien, dans l'espoir d'améliorer la qualité de vie et la survie de ces patients. C'est vrai que ces traitements étaient très imparfaits, si on les compare au facteur VIII, mais qu'ils ont déjà apporté un mieux.

C'est pourquoi, je pense, le NOVOSEVEN a été si apprécié quand il est arrivé, malgré des résultats qui étaient finalement assez médiocres en termes d'efficacité, surtout à caractère très aléatoire d'efficacité. Et le fait que ces deux produits, qui ont fini par obtenir l'AMM en

prophylaxie à partir de misérables études, n'ont jamais pu montrer qu'ils prévenaient l'arthropathie hémophilique qui est source de handicap.

C'est pourquoi, jusqu'à il y a peu, le traitement recommandé quand un enfant s'immunise contre le facteur détecté de traitement, était de les exposer à un traitement de taux d'induction de tolérance immune, un traitement très lourd avec des injections quotidiennes ou tous les deux jours, très long terme, parfois toute la vie, le facteur VIII, dans l'espoir de sidérer la réponse immunitaire, ce qui ne marchait pas toujours.

Tant que la tolérance n'était pas acquise, ou si l'on n'arrivait pas à la mettre en place, il fallait toujours traiter au coup par coup les événements hémorragiques intercurrents qui sont fréquents dans l'hémophilie sévère, pour cela, on n'avait que ces deux outils, le FEIBA et le NOVOSEVEN. Dans ce contexte, on peut se dire que c'était peut-être bien d'avoir une alternative biosimilaire finalement du NOVOSEVEN. Cela apporte un nouveau traitement, mais on voit bien que ce n'est pas une révolution dans les possibilités.

Surtout, il y a eu un changement énorme dans la prise en charge des patients hémophiles, et en premier de ceux avec inhibiteur, pour les hémophiles A, qui sont les plus nombreux, je vous le rappelle, c'est l'apparition du médicament emicizumab ou HEMLIBRA. C'est un anticorps monoclonal bivalent qui mime l'action du facteur VIII et qui permet une prophylaxie très simple par des injections sous-cutanées qui peuvent être faites une ou deux fois par mois. Il transforme le phénotype de ces patients en celui d'hémophiles mineurs, c'est-à-dire des gens qui ne saignent quasiment jamais, sauf quand ils ont de gros traumatismes ou des chirurgies.

Finalement, l'arrivée de CEVENFACTA survient dans un contexte thérapeutique de base qui a été complètement révolutionné, beaucoup moins d'hémorragies, mais on n'a toujours pas un traitement formidable pour soigner ces patients. C'était pour recadrer le contexte.

Ensuite, pour être un peu critique sur les études qui ont été présentées, on ne peut qu'être prédictive 2.14.10 dans l'hémophilie toujours. C'est toujours pareil, surtout chez cette petite catégorie de patients. On a très peu de patients, bien sûr, mais cela a été le cas pour les études qui ont permis la mise sur le marché de NOVOSEVEN. On a comme toujours cette évaluation très subjective faite par les patients eux-mêmes sur des saignements qu'ils traitent très précocement.

Il y a surtout un parti pris dans ces études de traiter les hémorragies modérées à mineures, et le plus tôt possible. Donc finalement, quand quelqu'un commence à avoir un peu mal quelque part, qu'il pense qu'il saigne et qu'il se traite tout de suite et que ça marche, est-ce parce qu'il ne saigne pas ? Est-ce parce que le traitement marche formidablement ? On a tout de même une évaluation extrêmement grossière du diagnostic de l'hémorragie en elle-même et de son efficacité.

Cette espèce d'évaluation sur des centaines de saignements très subjectifs et traités très tôt n'est jamais très satisfaisante. On trouve toujours le même genre de pourcentage de succès. Le meilleur moyen de savoir si ces médicaments marchent, c'est de les tester sur les hémorragies graves et sur les chirurgies lourdes. Là, de nouveau, on s'aperçoit dans ces études qu'on a une efficacité médiocre et imprévisible.

Je trouve que c'est une bonne chose qu'on a fait rapporter les trois... Vous voyez sur presque 480 hémorragies, il y en a 3 qui sont dites sévères, et quand je regarde quelles sont ces trois hémorragies sévères, il y a un hématome musculaire post-traumatique. J'avoue que je ne suis pas allée voir le détail. A-t-on traité dès que le patient s'est cogné pour éviter un gros hématome alors qu'il avait un début de bleu ? Ou avait-il déjà un muscle qui avait doublé de volume ? La situation n'est pas tout à fait la même.

Ensuite, il y avait une hémarthrose de hanche considérée comme hémorragie sévère. Or, quand je regarde la définition qu'ils ont donnée des hémorragies modérées à mineures, ils avaient mis les hémarthroses de hanche dans les modérées. Là, ils l'ont mis en sévère. Est-ce à dire qu'elle était déjà énorme et constituée ? Ou l'ont-ils mise là pour avoir un peu plus d'hémorragies sévères, ce n'est pas très clair.

Le dernier, c'était une hématurie. Une hématurie, ce n'est pas ce que l'on considère comme quelque chose de sévère dans l'hémophilie. C'est un symptôme banal que, jusqu'à il y a quelques années, on ne traitait même pas par facteur. Je trouve que déjà, la définition des formes sévères des hémorragies sévères n'est pas très satisfaisante.

Donc le succès de 100 % de trois cas qui ne sont peut-être pas très sévères n'est pas très intéressant.

En ce qui concerne les chirurgies, on voit de nouveau l'efficacité très limitée, puisque deux chirurgies mineures se sont bien passées. Ce sont des extractions dentaires, il y a peut-être une circoncision. Là, on sait très bien qu'avec une bonne hémostase locale, si l'extraction n'est pas compliquée, parfois, on arrivait même à faire sans. Avec des bons dentistes, on arrivait à le faire sans facteur.

Pour les trois chirurgies majeures pour lesquelles cela a marché, il y en a tout de même deux qui sont des amputations. Ce qui, à ma connaissance, est une chirurgie d'hémostase qui a souvent été faite dans des pays où il n'y a pas de facteurs chez des hémophiles. Quand on ne s'en sortait plus, on leur coupait la jambe, et finalement, ils survivaient. Ce n'est pas le meilleur critère d'efficacité.

Par contre, les échecs, c'est dans les chirurgies qui sont pour nous très importantes : c'étaient une prothèse de hanche ou une prothèse de genou. Pour le coup, un échec peut aboutir à une amputation à plus long terme. Là aussi, on n'a pas une grande preuve d'efficacité. Mais encore une fois, quand je regarde globalement cette présentation, je trouve que la présentation est globalement celle que l'on peut faire avec NOVOSEVEN parce que c'est le seul comparateur.

NOVOSEVEN bénéficie davantage d'avoir été le seul dans son domaine pendant plus de 20 ans. Surtout, il a bénéficié du fait que le Novo Nordisk s'est acharné pendant les 10-15 premières années de mise sur le marché, à publier tous les succès d'utilisation du NOVOSEVEN. C'était formidable, et sans arrêt quand on a fait une prothèse de genou qui avait marché, il fallait la publier, ou ils s'arrangeaient pour la publier. Il y a eu un énorme biais de publication, à mon avis.

J'ai juste le souvenir, dans ma pratique, d'avoir quatre fois déclaré une inefficacité totale du NOVOSEVEN sur des hémorragies graves. Je les ai déclarées à l'ANSM, je n'ai même pas eu un accusé de réception. J'avoue que je n'ai pas eu le courage de les publier. C'est toujours difficile de faire une publication qui ne rapporte que des échecs, avec une utilisation correcte du médicament.

Ma conclusion, c'est que je pense que CEVENFACTA pourrait être une alternative à NOVOSEVEN avec les mêmes limitations, mais dans un domaine où finalement on n'a pas beaucoup mieux, mais où l'environnement a bien changé. C'est-à-dire qu'on sera beaucoup moins souvent confrontés à traiter les hémorragies chez les hémophiles avec un inhibiteur, puisqu'on a HEMLIBRA qui assure un traitement de fond très efficace, qui restera toujours la inaudible 2.18.54 être sûr qu'on pourra mieux corriger en chirurgie. Mais peut-être que le traitement de fond par HEMLIBRA va aider à une meilleure hémostase.

C'est tout ce que j'arrive à dire sur cette question. Là où je suis un peu ennuyée pour la prescription ou l'utilisation en pratique courante, c'est parce que l'AMM étant plus restreinte, je vois mal, par exemple notre pharmacienne, décider de retenir CEVENFACTA à la place de NOVOSEVEN, puisqu'elle ne pourra plus l'appliquer pour les indications autres que sont le Landsmann, l'hémophilie acquise et les enfants.

J'espère que je n'ai pas été trop confuse.

M. CLANET, Vice-Président. - Non, c'était très clair. Nous vous remercions. Étienne.

M. LENGLINE, Vice-Président. - Merci beaucoup. En effet c'était très clair. Ma question, c'était sur la faisabilité éventuellement d'une étude de non-infériorité contre NOVOSEVEN. En d'autres termes, est-on sûr, en utilisant, ou en préconisant d'utiliser ce médicament, ou en l'alignant sur NOVOSEVEN, qu'il ne fait pas moins bien ?

M^{me} STIELTJES. - C'est la question. Je ne comprends même pas pour NOVOSEVEN et FEIBA, qui étaient finalement deux alternatives, certes totalement différentes, mais qu'on pouvait utiliser par exemple en chirurgie ou en hémorragie grave sur les mêmes populations de patients, il n'y a jamais eu d'études randomisées prospectives à ma connaissance. Je pense que cela devrait être exigé par les autorités. Sinon, cela ne se fera jamais, à mon avis.

Après, vous voyez la lourdeur. Quand je vous dis le côté approximatif de l'évaluation sur le traitement d'hémorragies mineures et modérées, qui sont extrêmement rares, maintenant que les patients sont pour la plupart en prophylaxie par HEMLIBRA. Je crois qu'avant d'arriver à quelque chose, et même de motiver les patients pour entrer dans un tel essai, cela me paraît difficile. Après, ce qui pourrait être justifié, ce serait que toute chirurgie, ce serait, à la limite, au centre de référence français d'exiger que pour toute chirurgie majeure qui serait faite sous facteur VII activé, on randomise les patients à recevoir l'un ou l'autre. Cela pourrait être un élément, mais là aussi, on mettra du temps à avoir une réponse. Je crois que l'on n'aura jamais la réponse.

M. LENGLINE, Vice-Président. - Merci.

M. CLANET, Vice-Président.- Je vais vous poser la question de manière de manière différente. A-t-on besoin d'une telle alternative aujourd'hui ? Peut-on se trouver effectivement à un moment donné à avoir une rupture d'approvisionnement en NOVOSEVEN et avoir un deuxième médicament qui soit à peu près pareil ? Est-ce pertinent ou pas ?

M^{me} STIELTJES.- Ce sont des questions de stratégie de l'industrie pharmaceutique. Depuis que le NOVOSEVEN existe, ils le produisent presque plus facilement que les vaccins anti-COVID. Je n'ai jamais vu la moindre difficulté d'approvisionnement. J'ai même l'impression que le plus petit hôpital du fin fond de la France, ils ont tellement fait une bonne communication, qu'il a sa dose de NOVOSEVEN, notamment pour l'indication dans les maternités.

Je n'ai donc jamais vu ce risque, mais c'est vrai que ce risque pourrait arriver. Il manque. C'est produit au Danemark le NOVOSEVEN. On pourrait imaginer que cela arrive, je trouve toujours bien de se dire qu'on a une alternative. On a tout de même le FEIBA en alternative.

Sauf qu'il y a tout de même une chose à retenir, c'est que le FEIBA ne peut pas être utilisé chez les patients sous HEMLIBRA. Excusez-moi, mais comme la majorité de ces patients, je vous l'ai dit, est maintenant sous HEMLIBRA, sauf les hémophiles B, on est obligé d'utiliser un VII activé. Effectivement, s'il n'y en a plus, cela pourrait être embêtant, même si le problème sera bien moins important qu'il aurait pu être dans le passé.

Mais c'est vrai que de n'avoir qu'un produit... Et d'abord cela empêche aussi de faire baisser le prix. C'est-à-dire qu'il n'y a aucun appel d'offres possible. Sauf que là, même s'il y a un appel d'offres, vu l'AMM réduite, on ne pourra pas se contenter d'un produit à la pharmacie. Je vois mal la pharmacienne prendre deux lignes de produits. On essaye de n'avoir plus qu'un facteur VIII, plus qu'un facteur IX pour simplifier les choses.

C'est vrai que sa place n'est pas très claire, sinon, que c'est vrai qu'une alternative, c'est toujours intéressant.

M. CLANET, Vice-Président.- Francis Bonnet.

M. BONNET, membre de la CT.- Juste un mot. Y a-t-il des données concernant les hémorragies de la délivrance ?

M^{me} STIELTJES.- Maintenant, ils ont l'AMM dans cette indication. Il y a une place bien définie dans la stratégie des hémorragies du post-partum. Je crois que c'est après échec des utéro-toniques. Je ne sais plus si c'est avant ou après l'embolisation des artères utérines, et assez avant l'hystérectomie, l'hémostase. Ils ont une place bien définie et qui fait partie de l'AMM.

M. CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il d'autres questions ?

M^{me} STIELTJES.- Il y a aussi une indication dans le déficit en facteur VII qui est très rare, mais qui est aussi... Et la thrombacénie de Hansmann chez les patients résistants aux plaquettes, ou quand il n'y a pas de plaquettes. On s'en sert assez souvent, je dois le dire.

Mais le niveau de preuve de l'efficacité de NOVOSEVEN dans ces indications est tout de même extrêmement limité. Il faut bien le dire, mais comme ils étaient seuls sur le terrain, ils auraient

eu toute la place. Ils ont vraiment fonctionné, ils ont étendu leur AMM et la pratique. Ils ont quasiment commencé par de l'utilisation en compassionnel chez ces populations chez qui souvent on était en échec thérapeutique. En recueillant les données de compassionnel, en les colligeant et en en faisant..., c'est comme cela qu'ils ont démontré l'efficacité.

M. CLANET, Vice-Président.- Je crois qu'il n'y a pas d'autres questions. Madame Stieltjes, on va vous remercier et on va réfléchir et délibérer. Merci beaucoup. Bonne fin de journée.

(Natalie Stieltjes quitte la séance)

M. CLANET, Vice-Président.- Il y a des commentaires, des questions ? Étienne peut-être ?

M. LENGLINE, Vice-Président.- Je crois que c'est clair, un deuxième facteur VIII qui n'est pas vraiment un biosimilaire, mais c'est tout comme, avec des données...

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- C'est encore une évaluation non comparative. Ils appellent cela des essais randomisés, mais on parle juste des schémas posologiques. C'est comme des études non comparatives.

M. LENGLINE, Vice-Président.- C'est surtout qu'on aimerait bien, enfin je trouve, que le « stress », c'est de mettre sur le même plan un produit qui est peut-être inférieur à ce qu'on a. Parce qu'il y a une question de posologie. En effet l'équivalent de posologie par rapport à NOVOSEVEN n'est pas forcément très clair. C'est le risque que j'identifie. On va dire, comme un biosimilaire, on mettrait un V par rapport à NOVOSEVEN, mais en vrai, on serait tout de même plus confortable si on avait quelques éléments de non-infériorité par rapport à NOVOSEVEN.

M. CLANET, Vice-Président.- En plus, effectivement, il y a une restriction dans le bénéfice-risque.

Un chef de projet pour le HAS.- Simplement pour apporter un éclairage, même si cela ne veut pas dire qu'il ne faut pas changer le dogme. Mais jusqu'à maintenant, c'est vrai que pour les facteurs VIII, comme l'a dit Nathalie Stieltjes, finalement les laboratoires à chaque fois font le minimum, c'est-à-dire ce qu'on leur demande pour l'EMA. Les études non comparatives sont acceptées.

C'est vrai que tous les facteurs VIII qu'a pu voir la CT jusqu'à maintenant, on a des études du même type, non comparatives, certes peut-être avec des données d'efficacité qui posent peut-être moins de questions, avec une efficacité mieux démontrée. Mais jusqu'à maintenant, on les avait tous alignés en disant que c'était des alternatives complémentaires. On n'a jamais retoqué jusqu'à maintenant pour l'absence de bras, mais effectivement avec des données d'efficacité peut-être qui posent moins de questions.

M. NIAUDET, membre de la CT.- La qualité de la démonstration porte sur un nombre de patients extrêmement limité, et n'est pas vraiment convaincante.

M. CLANET, Vice-Président.- Je vous propose de voter suffisant ou insuffisant. Si c'est suffisant, on revotera le SMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

SMR suffisant : 6

SMR insuffisant : 15

Abstention : 0

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 15 voix pour insuffisant et 6 voix pour suffisant.

M. CLANET, Vice-Président.- C'est donc insuffisant. Peut-on l'adopter ?

Un chef de projet pour la HAS.- Je préfère l'adopter la semaine prochaine.

M. CLANET, Vice-Président.- Vous préférez vous donner quelque temps. Il n'y a pas de problème.

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des termes suivants :

Landsmann8

thrombacénie de Hansmann4

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