



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 janvier 2023

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. Audition inscription : CEVENFACTA 1 - 2 - 5 mg (eptacog bêta) (CT-19876) LFB BIOMEDICAMENTS

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On passe à l'audition de CEVENFACTA.

M^{me} LUZIO.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Bonjour. Nous vous souhaitons la bienvenue pour cette audition que vous avez demandée à la suite de notre évaluation de CEVENFACTA. Le dossier va être présenté par le chef de projet. Vous aurez ensuite un quart d'heure de présentation et dix minutes de questions que nous vous poserons. Ensuite, nous délibérerons.

Une chef de projet, pour la HAS.- Un rappel des éléments de contexte. Vous recevez aujourd'hui le laboratoire LFB en audition pour la spécialité CEVENFACTA passée en Commission de la Transparence le mercredi 7 décembre 2022, pour laquelle la commission avait attribué un SMR insuffisant. Le laboratoire revendiquait un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique comprenant NOVOSEVEN et pas d'ISP.

Pour rappel, l'indication de l'AMM concernée était la suivante : Les patients adultes et adolescents (au moins 12 ans, 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 :

- patients avec des inhibiteurs forts des facteurs de coagulation VIII ou IX à réponse élevée ;
- patients avec des inhibiteurs de titre bas mais chez qui une forte réponse anamnétique à l'administration de facteur VIII ou de facteur IX est prévisible ou qui pourraient être réfractaires à une augmentation de la dose de FVIII ou de FIX.

Quelques éléments de rappel concernant la stratégie thérapeutique disponible. On a deux options thérapeutiques :

- Un autre FVII recombinant, le NOVOSEVEN, qui présente le même mécanisme d'action que CEVENFACTA sauf qu'à la différence de CEVENFACTA, il est autorisé chez les patients de moins de 12 ans, ce qui n'est pas le cas de CEVENFACTA.
- FVIII qui est un complexe pro-thrombotique activé.

Pour rappel, les données qui ont été présentées pour appuyer ce dossier reposaient sur deux études de phase III en ouvert non comparative :

- l'étude PERSEPT-1 sur le traitement des hémorragies qui avaient inclus 27 patients âgés d'au moins 12 ans et qui portaient sur la proportion de succès à 12 heures pour les saignements légers à modérés, pas les saignements sévères ;
- l'étude PERSEPT-III sur la prévention des hémorragies chirurgicales.

Un rappel de contexte, une analyse supplémentaire avait été demandée par l'EMA qui avait jugé

certaines limites concernant le critère principal, notamment le fait que seuls les saignements légers à modérés étaient pris en compte et que les évaluations manquantes avaient été exclues de l'analyse principale, ce qui n'est pas forcément conservateur. Cette analyse supplémentaire avait conduit à considérer les données manquantes comme des saignements sévères. L'analyse supplémentaire n'avait pas retrouvé de différence avec l'analyse initiale.

Quelques points de contexte supplémentaires. Ce qui avait motivé les arguments de la CT pour un SMR insuffisant :

- l'absence de données comparatives versus NOVOSEVEN ;
- l'efficacité dans les hémorragies sévères peu documentée puisque trois hémorragies sévères avaient été traitées avec succès sur les 468 évaluées ;
- un refus d'AMM faute d'efficacité chez les moins de 12 ans ;
- un faible nombre de patients ;
- la co-administration de CEVENFACTA avec la prophylaxie, HEMOLIBRA, n'a pas été étudiée.

Voilà les éléments qui avaient motivé le vote de la commission. Je laisse la parole au laboratoire.

M. GAUTHIER-DARNIS.- Bonjour. Merci pour cette introduction. Bonjour Monsieur le Vice-Président, Mesdames et Messieurs les membres de la Commission de la Transparence. Je suis Marc Gauthier-Darnis, Directeur accès au marché au sein du laboratoire LFB. Pour cette audition, je suis accompagné du Professeur Sophie Susen, notre experte clinique basée à Lille en visio, ainsi que des Docteurs Patrick Delavault et Évelyne Sauty représentant le LFB et basés aux UliS à mes côtés.

Nous sollicitons la Commission de la Transparence pour une demande d'inscription sur les listes ville et hôpital pour la spécificité CEVENFACTA et revendiquons un SMR important, une ASMR V dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend NOVOSEVEN. Le produit CEVENFACTA sous CEVENFACTA est déjà commercialisé aux États-Unis depuis deux ans. Par ailleurs, ce produit a obtenu son AMM européenne en juillet dernier et aujourd'hui bénéficie d'un remboursement au Royaume-Uni, en Allemagne, bientôt en Espagne et en Belgique. Une demande de remboursement sera prochainement déposée en Italie, aux Pays-Bas et en Autriche.

Je passe la parole au Docteur Delavault qui va vous présenter l'agenda et les objectifs de cette audition.

M. le Dr DELAVAUT.- Bonjour à tous. Monsieur le Vice-Président, Mesdames et Messieurs les membres de la commission, nous souhaitons tout d'abord vous remercier pour le temps et l'attention que vous allez nous consacrer dans cette audition. Notre but est d'apporter à la commission les clarifications nécessaires à l'évaluation finale du dossier CEVENFACTA et la prise de conscience de l'importance de mettre CEVENFACTA à la disposition des patients. En effet, nous avons réalisé qu'un certain manque de précision concernant la méthodologie des essais cliniques a pu susciter quelques interrogations quant à l'interprétation des données d'efficacité du CEVENFACTA, et ainsi remettre en cause place du produit en tant qu'alternative à NOVOSEVEN dans la stratégie thérapeutique. Ce manque de précision a pu amener la commission à avoir une grille de lecture biaisée et de ce fait, nous allons vous présenter, en complément des éléments écrit déjà transmis, les arguments de réponse aux objections soulevées par la commission portant notamment sur le besoin médical, la documentation de la quantité d'effets de CEVENFACTA dans les indications de l'AMM et quelques éléments de

justification de la méthodologie des essais PERSEPT-1 et PERSEPT-III sur lesquels repose l'AMM européenne.

Conformément à ce programme, je vous propose que nous dressions un état des lieux du besoin médical et des raisons pour lesquelles il est important d'inclure CEVENFACTA dans la stratégie thérapeutique en tant qu'alternative à NOVOSEVEN pour le bénéfice des patients hémophiles avec inhibiteur. J'invite Madame le Professeur Susen à partager son expérience et ses réflexions avec la commission. Je vous remercie.

M^{me} le P^r SUSEN.- Bonjour à toutes et tous. J'ai accepté d'être présente avec le laboratoire LFB aujourd'hui, parce qu'en tant que prescripteur, on est toujours assez gêné de ne pas avoir d'alternatives thérapeutiques à un médicament comme le NOVOSEVEN qui est utilisé dans des circonstances sur lesquelles on peut revenir, mais qui en général peuvent se compliquer de saignements qui peuvent menacer le pronostic vital. On n'a pas d'alternative et on est assez gêné.

On peut revenir au contexte actuel. HEMLIBRA, qui est un traitement prophylactique, a considérablement changé le profil de traitement des patients dans l'hémophilie A, mais c'est bien un traitement prophylactique. En curatif, on n'a absolument aucune innovation thérapeutique depuis 25 ans. On pourra aussi revenir dessus dans la discussion. Toutes les tentatives d'apporter des alternatives à NOVOSEVEN en dehors de CEVENFACTA ont échoué. Or, ce traitement est nécessaire pour traiter les épisodes hémorragiques aigus des hémophiles A et B puisque c'est le seul traitement, avec le FEIBA, disponible. On a un besoin de traitement curatif chez ces patients.

Chez ces patients hémophiles A et B, en tout cas les patients hémophiles A sous HEMLIBRA, on ne peut utiliser que NOVOSEVEN. On n'a pas d'alternative. Pour les hémophiles B qui n'ont pas d'équivalent de HEMLIBRA, on a la possibilité d'utiliser FEIBA en seconde ligne du NOVOSEVEN. Ce sont toujours des situations très compliquées à gérer. On peut ajouter que le profil de réponse de ces patients est extrêmement variable et assez peu prédictible avec des études qui ont rapporté que la réponse est bonne avec l'un, je parle de NOVOSEVEN, moins bonne avec FEIBA et réciproquement. On peut imaginer qu'un nouveau médicament qui a le même mécanisme d'action, mais qui n'est pas stricto sensu un biosimilaire de NOVOSEVEN, puisque la liaison phospholipide et l'activité facteur tissulaire sont différentes, en *rescue* de NOVOSEVEN, que l'on puisse avoir des réponses différentes avec ce produit, même si pour l'instant c'est hypothétique.

Quand il y a un monopole, même si jusqu'à présent il n'y a pas eu de rupture en France, une rupture peut arriver, on l'a vu avec HEMLIBRA pour des problèmes de production de particules et plus récemment avec le desmopressine, tout d'un coup, on réalise qu'on a un monopole avec un traitement et qu'on n'a pas d'alternative. C'est extrêmement ennuyeux et cela met les patients en danger. C'est à ce titre que j'ai accepté d'accompagner cette réunion parce que CEVENFACTA représente une alternative potentielle à NOVOSEVEN qui paraît importante à considérer dans l'arsenal thérapeutique de nos patients.

Madame Sauty va revenir sur un certain nombre de points des études cliniques.

M^{me} le D^r SAUTY.- Bonjour. Je souhaiterais revenir sur certains points de discussion. Concernant PERSEPT-1, les résultats obtenus confirment le bon niveau d'efficacité de CEVENFACTA dans le traitement des épisodes hémorragiques légers, modérés et sévères. La commission a discuté les points que vous avez rappelés en introduction :

- le critère principal d'efficacité qui ne tenait pas compte des épisodes hémorragiques sévères ;

- la non-prise en compte des données manquantes comme des échecs ;
- la fréquence des épisodes hémorragiques sévères et leur sévérité.

On revient sur le critère principal d'efficacité. Des discussions avaient eu lieu avec l'EMA dès 2014 qui a demandé que nous intégrions, dans le critère principal d'efficacité, les épisodes hémorragiques sévères. C'est ce que nous avons fait dès le départ et c'est ce qui a été soumis dans le dossier d'enregistrement européen.

Concernant les données manquantes, dans PERSEPT-1 sur le protocole initial, nous avions prévu plusieurs études de sensibilité et l'étude de sensibilité, considérant les données manquantes comme des échecs, a bien été prise en considération lors du dépôt du dossier d'AMM et est reflétée aujourd'hui dans le RCP.

Le point de la fréquence des épisodes hémorragiques sévères, nous avons trois épisodes hémorragiques sévères sur 468 épisodes hémorragiques. Je souhaiterais que le Professeur Susen commente cette fréquence.

M^{me} le P^r SUSEN.- On peut considérer que dans la fenêtre de durée de l'étude, 3 épisodes hémorragiques sévères chez 25 patients, c'est faible, mais cela correspond à la réalité. Cette réalité s'est appliquée aux études concernant d'autres produits. Je ne vais pas revenir dans le détail des essais aveugles. La proportion d'hémorragies sévères est ce qu'elle est et est fonction du phénotype des patients. Par contre, il y a un grand nombre d'hémorragies non sévères. Cela dépend vraiment du nombre et du phénotype des patients qui est variable et de la durée d'observation.

M^{me} le D^r SAUTY.- Concernant la sévérité des épisodes hémorragiques, il est très important de le mentionner. Ils ont été validés par un comité indépendant, le DMC. Ces trois épisodes hémorragiques sévères ont été une hémorragie linguale traumatique avec pour critère de sévérité le risque d'obstruction des voies aériennes supérieures et deux hémorragies spontanées, de la hanche droite et une hémorragie rénale spontanée. Toutes les deux se sont manifestées au départ par une douleur intense de l'ordre de 90 sur 100 sur l'échelle visuelle analogique. Ils ont nécessité un traitement. Dans ces trois cas, la sévérité de ces trois cas a bien été confirmée par le comité indépendant, ainsi que l'efficacité du traitement. Les douleurs ont disparu sous traitement.

M^{me} le P^r SUSEN.- C'est vrai qu'il n'y a pas de comparaison directe. Le LFB a fait un screening très important de la littérature pour trouver une étude avec NOVOSEVEN dont le design est comparable aux études PERSEPT-1. Sur cette diapositive, vous avez la juxtaposition des résultats de ces différentes études. ADEPT-2 avec NOVOSEVEN est l'étude la plus proche et permet une approche de comparaison indirecte. Pour nous, ce qui est extrêmement rassurant, c'est de voir qu'on a le même niveau d'efficacité. Il est toujours critiquable dans ces études puisqu'on peut considérer que la façon d'évaluer la réponse au traitement dans les maladies hémorragiques est très subjective, mais c'est comme cela pour tous les produits. En l'occurrence, il est tout à fait comparable entre CEVENFACTA et NOVOSEVEN. C'est un élément qui, pour nous, est rassurant sur les épisodes que l'on aura à traiter.

M^{me} le D^r SAUTY.- Concernant PERSEPT-3, l'étude réalisée dans la prévention des saignements au cours de procédures invasives ou de chirurgie mineure et majeure, les résultats obtenus confirment le bon niveau d'efficacité de CEVENFACTA. La commission a discuté deux points essentiels : le nombre d'interventions chirurgicales prises en compte dans l'étude et l'efficacité inconstante du produit.

Sur le premier point, je voudrais revenir sur le fait que comme pour PERSEPT-1, le critère principal d'efficacité de PERSEPT-3 a été validé par l'EMA. Au même titre que le design, le nombre de chirurgies

mineures et majeures étant en conformité avec les *guidelines* de développement de FIX a été accepté par l'EMA. Nous avons six interventions majeures. Ces interventions majeures étaient deux amputations, une prothèse de hanche, une plastie du tendon d'Achille, deux interventions orthopédiques du genou. Le taux de succès est de 4 sur 6. Je souhaiterais que le Professeur Susen commente ces résultats.

M^{me} le P^r SUSEN.- Deux choses. C'est déjà pas mal 6 chirurgies majeures chez l'hémophile avec inhibiteurs, parce qu'on y va à reculons sur ces chirurgies qui en général sont les chirurgies les plus à risque. Le taux de succès est tout à fait comparable aux autres traitements, mais ce sont des situations qui sont redoutées. Il n'y aurait pas toute cette littérature autour de la prédiction du niveau de réponse avec la génération de thrombines, que ce soit avec NOVOSEVEN ou FEIBA, s'il était facile d'aller vers une chirurgie majeure chez l'hémophile avec inhibiteurs. C'est un premier élément. En reprenant les études avec HEMLIBRA chez l'hémophile avec inhibiteurs, il y avait dans le suivi assez peu de chirurgie majeure. Ces chirurgies ne sont pas forcément liées à la réduction du saignement. Je crois que ce n'est pas mal et que cela correspond à ce que l'on peut obtenir avec cette population de patients.

M^{me} le D^r SAUTY.- Ce critère a été évalué 48 heures après la dernière administration de CEVENFACTA, donc un suivi postopératoire quotidien très lourd. Aucune reprise chirurgicale n'a été rapportée.

Je souhaiterais maintenant aborder le profil de tolérance de CEVENFACTA. Le profil de tolérance de CEVENFACTA a été évalué comme bon conformément à l'avis de la Commission de la Transparence le 14 décembre 2022. De plus, nous avons actuellement un suivi de la sécurité post-commercialisation aux États-Unis, puisque le produit est commercialisé depuis deux ans aux États-Unis. Ce suivi de la sécurité est prévu en Europe dans le cadre d'un plan de gestion de risques qui sera fait par les registres EUHASS et PedNet.

Je laisse la parole au Docteur Delavault.

M. le D^r DELAVAUT.- Je souhaiterais revenir sur un des points que Madame Desbiol a mis en avant sur la problématique du faible nombre de patients et d'absence d'essais comparatifs. Nous aimerions remettre en avant les éléments de justification suivants :

- En premier lieu, dans le domaine des hémophilies A et B avec inhibiteurs, nous nous heurtons à des problématiques de faisabilité d'essais comparatifs inhérents aux maladies rares de manière générale, donc au faible nombre de patients éligibles pour la recherche clinique, qu'il s'agisse d'essais de supériorité ou de non-infériorité. De fait, on constate qu'il n'y a pas eu, à ce jour, d'essais comparatifs randomisés d'enregistrements dans l'hémophilie.

Le deuxième argument que nous souhaitons rappeler à la commission, c'est que ces limitations concernant la faisabilité des études comparatives randomisées dans cette pathologie ont été reconnues par les autorités dans le cadre des avis scientifiques. Ces autorités ont validé la méthodologie des études PERSEPT-1 et PERSEPT-3, en cohérence avec les recommandations de développement du FIX publiées par l'EMA, comme l'a rappelé le Docteur Sauty.

- Troisième ligne d'arguments, on rappelle que l'AMM a été octroyée par les autorités en Europe et au Royaume-Uni sur la base des données cliniques générées par ces essais, démontrant un rapport bénéfice-risque favorable dans les indications de l'AMM, excluant de fait la notion de

perte de chance pour les patients recevant CEVENFACTA.

En synthèse, compte tenu :

- de la pertinence des critères de jugement choisis et des caractéristiques méthodologiques des études PERSEPT-1 et PERSEPT-3 ;
- de la qualité des données cliniques rapportées qui ont été commentées par Madame Susen du bon niveau d'efficacité et de cohérence de CEVENFACTA dans les études PERSEPT-2 et PERSEPT-3 et du même niveau d'efficacité rapporté pour CEVENFACTA et NOVOSEVEN, comme l'a fait remarquer Madame Susen ;

Il nous paraît justifier de remettre en question la position de la commission quant à son évaluation sur la place de CEVENFACTA la stratégie thérapeutique actuelle et la notion de risque de perte de chance pour les patients traités par CEVENFACTA.

En conclusion, au vu des clarifications que nous vous avons apportées, nous souhaitons que la Commission de la Transparence soit en mesure de réaliser son évaluation, confirmant que CEVENFACTA a toute sa place dans la stratégie thérapeutique actuelle, comme l'a rappelé le Professeur Susen. Au regard singulièrement des éléments suivants :

- la gravité de la maladie avec l'inhibiteur avec un besoin médical réel ;
- une méthodologie des études cliniques et des critères de jugement justifiés et validés par les autorités de santé ;
- un rapport efficacité sur les effets indésirables établi et favorable dans les indications de l'AMM ;
- l'absence d'alternatives thérapeutiques qui existent en nombre très limité et ne couvrant que partiellement le besoin médical.

Pour toutes ces raisons et pour tous les arguments développés, partagés avec la commission, le LFB considère que le service médical rendu par CEVENFACTA est important dans les indications de l'AMM et maintient sa demande d'un SMS important et d'une ASMR V. Je vous remercie de votre attention.

M. GAUTHIER-DARNIS.- Merci, Docteur Delavault. Je souhaiterais laisser le mois de la fin de cette audition au Professeur Susen.

M^{me} le P^r SUSEN.- Je voudrais attirer votre attention sur un point qu'il est peut-être difficile à capturer de votre point de vue pour aujourd'hui, qui est la difficulté d'amener au marché un traitement curatif des épisodes hémorragiques et des chirurgies chez le patient avec inhibiteur. Cela fait 25 ans et il n'y a pas d'alternative. Toutes celles qui ont été proposées ont été arrêtées pour des raisons diverses et variées. Mais récemment, un médicament dans lequel toute la communauté croyait et espérait beaucoup voir arriver sur le marché, le Marzeptacog alfa, l'équivalent d'un SEP plus long-acting en sous-cutané, a été arrêté dans son développement parce que défaut d'inclusion dans les essais, défaut de patients. Les alternatives thérapeutiques actuelles en prophylaxie modifient clairement le potentiel d'inclusion dans les essais de ces médicaments qui viennent répondre à un besoin pour le traitement

Commission de Transparence

Audition inscription : CEVENFACTA 1 - 2 - 5 mg (eptacog bêta) (CT-19876) LFB BIOMEDICAMENTS

curatif chez les patients hémophiles avec inhibiteurs. Vraisemblablement, la perte de chance aujourd'hui sera de ne pas autoriser un médicament qui pourra rendre des services là où on ne voit pas bien si Marzeptacog n'a pas pu continuer son développement, comment des alternatives à NOVOSEVEN vont arriver sur le marché.

En tant que prescripteur, savoir qu'il existe une alternative à NOVOSEVEN, cela a quelque chose d'extrêmement rassurant, comme vous avez dû avoir ce même avis de la part de collègues écoutés. À chaque fois qu'on n'a pas d'alternative dans les maladies hémorragiques pour traiter les épisodes aigus, on est assez inconfortable.

M. GAUTHIER-DARNIS.- On vous remercie pour votre attention et on passe à la partie questions-réponses.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Merci beaucoup. Des questions ? J'en ai une première. Vous pouvez commenter le fait que ce produit n'a pas eu l'AMM pour les enfants de moins de 12 ans.

M^{me} le D^r SAUTY.- Il n'a pas eu l'AMM pour les enfants de moins de 12 ans car la dose qui a été considérée est la même que l'adulte. Or, le profil pharmacocinétique chez l'enfant aurait amené – nous avons fait depuis des évaluations – une fréquence d'administration beaucoup plus importante que chez l'adulte.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Patrick Niaudet.

M. le D^r NIAUDET.- Je voulais revenir sur les épisodes hémorragiques sévères. Vous parlez d'hémorragie spontanée de la hanche que vous évaluez par des douleurs. Est-ce que vous avez des données sur l'importance du saignement par échographie ou d'autres techniques ? D'autre part, vous parlez d'hémorragie rénale spontanée, cela veut dire une hématurie que vous évaluez aussi par une échelle de douleur. Ce sont probablement des caillots qui se sont formés, qui ont fait l'équivalent d'une colite néphrétique parce que si c'est une hémorragie pure, ce n'est pas douloureux. Je voulais un commentaire sur ces deux points.

D'autre part, sur les six interventions majeures, vous dites qu'il y a quatre succès et deux échecs. Vous parlez des échecs de prothèses de hanche et de chirurgie orthopédique du genou, mais vous ne parlez pas des succès. Quel type d'intervention ? On peut imaginer que c'étaient des interventions où il y avait possibilité d'une hémostase plus simple que pour les interventions qui ont été des échecs.

M^{me} le D^r SAUTY.- Je vais reprendre la première question concernant les épisodes hémorragiques sévères. Les épisodes hémorragiques sévères dont vous parlez, il y en a un. La douleur a été un signe d'alerte, mais en même temps, sur le plan étanchement puisqu'on a un narratif, on n'a pas eu plus d'informations. Ce cas a été traité lors du DMC et la sévérité a été confirmée. Le deuxième épisode hémorragique, quand vous parlez d'hématurie, l'échographie n'a pas relevé de calcul. Une échographie a été réalisée et la conclusion du DMC, c'est que l'hémorragie était liée à la maladie, à l'hémophilie.

Peut-être que le professeur Susen pourrait commenter.

M. le D^r NIAUDET.- Vous parlez de douleur. Ce n'est pas l'hémorragie qui est douloureuse, ce sont d'éventuels caillots. Les caillots, ce ne sont pas des calculs. Ce sont des caillots qui peuvent faire mal quand cela passe.

M^{me} le P^r SUSEN.- Qui préexistaient au traitement hémostatique. On va regarder ce cas. Dans la séquence des traitements chez l'hémophile et des hématuries, la première mesure thérapeutique, ce

n'est pas considéré au départ comme une hémorragie sévère, c'est un repos et une hyperhydratation. Ensuite, avec échec de ce repos et hyperhydratation, il y a une montée de sonde sous couvert d'un traitement. Ce patient a probablement été dans la séquence thérapeutique. Il était déjà assez évolué d'un point de vue sévérité du saignement puisqu'il y a eu recours à un traitement. Au-delà de la simple hématurie, il était facile à gérer avec une phase de repos et d'hyperhydratation. C'est comme cela que c'est documenté dans le narratif de l'hémorragie.

M^{me} le D^r SAUTY.- Pour les interventions chirurgicales, on avait six interventions chirurgicales majeures. Comme je vous l'ai dit, il y a eu une prothèse de hanche, une plastie du tendon d'Achille. On a eu deux interventions orthopédiques du genou et deux amputations.

S'il vous plaît, si vous pouviez reformuler la question.

M. le D^r NIAUDET.- Ma question, c'est que dans certaines interventions chirurgicales, l'hémostase par le chirurgien est plus simple que dans d'autres interventions beaucoup plus potentiellement hémorragiques. Une amputation, c'est une intervention moins risquée qu'une intervention sur la hanche.

M^{me} le D^r SAUTY.- Prothèse de hanche, tout à fait, plus hémorragiques puisqu'on peut avoir des saignements qui, dans les 30 jours après l'intervention chirurgicale, peuvent persister. Ils faisaient partie de la définition des intervention de la cohorte du protocole.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Merci pour votre présentation. Ma question qui persiste malgré vous avoir écouté, pour vous, quelle est la place de ce médicament ? Est-ce que c'est un médicament destiné à avoir la même place que NOVOSEVEN ? Auquel cas, ce qui nous a gênés, c'est qu'on n'est pas certain qu'on ne fait pas courir un risque de moins bonne efficacité ou d'une tolérance différente. Comme vous l'avez dit dans votre exposé, c'est un médicament qui pourrait être nécessaire pour compenser des situations où NOVOSEVEN ne serait pas suffisant ou ne serait pas assez actif. La question qui me vient est de savoir s'il y a des données qui supportent l'idée que cela pourrait agir en deuxième ligne ou en échec de NOVOSEVEN. J'ai l'impression qu'on n'a pas ces données-là. Pourquoi on a besoin d'avoir ce médicament et quelles sont les données qui supportent ce besoin ? Quelle est la place du médicament selon vous ? Je trouve que ce n'est pas très clair.

M. le D^r DELAVAUZELLE.- Je vais commencer à répondre et Madame Susen complétera. Sur la place, il est clair que c'est une alternative au NOVOSEVEN. Là où il faut être très clair, comme l'a dit Madame Susen, c'est qu'il n'y a pas de données qui documentent le fait que CEVENFACTA viendrait en *rescue* thérapie d'un échec de NOVOSEVEN. Il n'y a pas de données là-dessus. Il y a des données concernant les mécanismes d'action avec des petites différences. Il y a une différence sur le profil de glycosylation de ces deux protéines. La transposition de ces particularités en termes d'efficacité ou de tolérance reste hypothétique. Pas de données pour l'usage en *rescue* et une alternative au NOVOSEVEN sur les indications de l'AMM.

M^{me} le P^r SUSEN.- Chez ces patients-là qui sont très peu nombreux, c'est de la maladie rare et c'est une complication rare dans de la maladie rare, l'hémophilie avec inhibiteur, pour la prédictibilité de la réponse au traitement curatif, on est dans le brouillard. Aujourd'hui, quand on fait face à un échec de traitement, que ce soit de FEIBA ou de NOVOSEVEN et qu'on prépare une chirurgie, on en est amené à regarder des profils de génération en thrombine. Cela a été recommandé par certains. Cela veut dire qu'il y a des choses qui nous échappent complètement dans le mécanisme précis d'action de ces drogues qui n'est pas tout à fait le même. J'ai vécu l'arrivée du NOVOSEVEN, les évolutions et les modalités d'utilisation, pendant un certain temps, on a hésité largement sur le mécanisme d'action,

sur les doses, puisque parfois, en cas d'échec, on allait jusqu'à des doses de 200 µg/kg. Il y a toujours, en cas de chirurgie chez l'hémophile inhibiteur, un côté imprévisible de la réponse hémostatique, même avec ce qu'on a aujourd'hui.

On a passé notre vie, jusqu'à l'arrivée de HEMLIBRA qui nous solutionne un peu les choses, à alterner entre « on commence par FEIBA, par NOVOSEVEN, qu'est-ce qui va être le plus efficace ? ». Je suis d'accord que cela manque de niveau de preuve, mais je ne suis pas du tout convaincue que l'on puisse avoir un niveau de preuve argumenté de la façon dont vous l'envisagez pour les raisons évoquées. Il n'empêche que quand il y en a un qui ne fonctionne pas bien et quand on est au décours d'une chirurgie, on est bien content d'avoir une alternative. Ce sont des éléments de réponse très satisfaisants, j'en ai bien conscience, mais c'est la réalité.

M. le P^r CLANET, pour la HAS. - Y a-t-il d'autres questions ou d'autres commentaires ? On vous remercie de votre présentation. On va y réfléchir et à nouveau délibérer sur le dossier de votre médicament CEVENFACTA. Merci beaucoup de vous déconnecter et bonne soirée.

J'ai entendu un grand plaidoyer pour avoir un médicament alternatif, mais je n'ai pas entendu d'éléments nouveaux par rapport aux données que nous avons discutées par rapport à la faible méthodologie de ces études. Finalement, on est en face de deux dires d'experts qui ne sont peut-être pas complètement contradictoires, mais qui sont un peu différents sur le besoin présenté par la collectivité.

Je ne sais pas ce que vous en pensez. Serge Kouzan, puis Jean-Pierre Thierry.

M. le D^r KOUZAN. - En relisant la transcription, ce qui est un obstacle à ce produit qui constituerait une alternative, c'est la non-disponibilité en dessous de 12 ans. C'est le premier point. J'avais une question qui est peut-être une énormité pour les méthodologistes. Si on veut faire une étude de non-infériorité, il faut 3 000 patients. Quid de faire une étude avec – je dis n'importe quoi – 15 patients dans un bras, 15 patients dans un autre et on constate que c'est pareil ? Est-ce que c'est totalement une hérésie ou c'est mieux que de faire le mono-bras que les gens font actuellement ?

M. le P^r CLANET, pour la HAS. - Sérieux, je t'ai vu faire une grimace. Maintenant, il faut que tu commentes ta grimace.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS. - D'abord, ce n'est pas vrai qu'il faut toujours des milliers de patients pour démontrer une non-infériorité. Cela dépend des hypothèses de départ et de l'ampleur de ce que tu appelles être préteur. J'ai déjà vu des essais de non-infériorité sur une vingtaine ou une centaine de patients. Ce qui me frappe, c'est que j'ai entendu à plusieurs reprises le fait que c'était très variable et que c'était imprévisible. Ce sont des mots qui me laissent à penser qu'en l'absence de comparaison contrôlée, on est très ennuyé pour savoir ce qu'on est en train de mesurer. C'est l'éternel problème.

M. le P^r CLANET, pour la HAS. - Il y a la posologie. Chez les enfants, c'est clair, et chez les adultes, on a aussi les tâtonnements par rapport à la posologie.

M. le P^r THIERRY. - Je suis embêté qu'il n'y ait pas de contribution de patients. L'AFH n'a jamais raté aucune contribution sur des produits liés à l'hémophilie. Je n'ai pas eu le temps de vérifier. Est-ce qu'ils sont passés à côté ou est-ce qu'ils ont été contactés ? Je le dis parce que souvent, dans leur prise de position, depuis 2018 où il y a eu des pénuries, ils sont pour la disponibilité de l'alternative, même si on comprend que ce sera chez les plus de 12 ans. Pour moi, c'est très gênant de ne pas avoir la contribution de l'AFH sur ce dossier.

M^{me} KELLEY. - Je confirme qu'il n'y a pas de contribution patient sur ce dossier.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Ils ont été contactés ? Comme habituellement.

M^{me} KELLEY.- On peut vérifier. Normalement, oui, c'est le service engagement des usagers qui s'en charge.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On en avait parlé en bureau déjà. Il me semble qu'il y avait eu une réponse positive. Je pense que Virginie avait dit oui.

M. le P^r BONNET.- Je voulais aller dans le sens de Sylvie pour dire qu'il y a une énorme hétérogénéité des situations. Entre une hémorragie linguale et une hémorragie au niveau de la hanche, on n'est pas du tout dans le même cas de figure. C'est la première chose.

La deuxième chose, c'est que les critères de jugement, on ne les a pas. Qu'est-ce qui va dire qu'il y a une efficacité ? Par exemple, une hémorragie dans une loge qui se comprime, cela peut s'arrêter, mais à l'inverse, je dois dire qu'il y a des situations, je pense à certaines situations chirurgicales, la hanche par exemple, où on peut être en très grande difficulté. Dans ce cas-là, c'est clinique ce que je dis, on sait bien comment cela se passe. On va utiliser tout ce qui est possible pour essayer d'interrompre le saignement. C'est presque anxiolytique, mais c'est une réalité. Je trouve que c'est une situation extrêmement difficile. On manque énormément d'arguments pour valider ce qui est présenté.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Je pense que la seule chose qui pourrait nous faire changer, c'est qu'il y ait le plaidoyer en faveur d'avoir une alternative thérapeutique, mais je ne sais pas si on peut dire que c'est une alternative thérapeutique puisque rien ne nous démontre que c'est une alternative thérapeutique. On peut dire que sur NOVOSEVEN, les études n'ont pas un grand niveau méthodologique, mais il y a un usage depuis longtemps de la part de l'ensemble de la collectivité qui utilise ces médicaments, qui fait que le médicament est positionné. Là, on est sans élément comparatif. L'impossibilité de l'utiliser chez l'enfant de moins de 12 ans, c'est gênant dans le contexte de l'hémophilie, et de grosses incertitudes sur la comparaison avec NOVOSEVEN. Il nous semblait que nous n'avions pas de raison de changer notre décision. Je n'ai pas entendu aujourd'hui d'éléments qui poussent à changer mon opinion.

Sophie, tu veux peut-être rajouter un petit point.

M^{me} KELLEY.- En fonction des discussions, il y a deux possibilités. Soit on est tous collectivement d'accord pour dire qu'il faut maintenir le SMRI, soit on se dit qu'il y a peut-être une piste vers un SMR suffisant dans une sous-partie de la population que l'on pourrait définir peut-être par les patients qui seraient en impossibilité de bénéficier d'un comparateur cliniquement pertinent.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On n'a aucune donnée là-dessus. Étienne avait soulevé une idée qui n'est pas fausse...

M. le P^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Ils n'ont pas été clairs sur le positionnement. Même quand j'ai posé la question directement, le laboratoire a répondu : « C'est une alternative à NOVOSEVEN », et l'experte a dit : « Vu l'hétérogénéité de réponses à NOVOSEVEN, cela peut nous servir quand cela ne marche pas », sans aucune donnée. J'entends qu'il faut prendre une décision favorable sur un besoin médical totalement non couvert, mais je trouve qu'on n'a pas l'impression qu'il y a cette case-là. C'est d'ailleurs ce que nous avait dit l'experte.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Et qu'il n'y avait jamais eu de rupture. C'est aussi la raison pour laquelle avec le médicament actuel, cela se pose de façon très rare. C'est la raison pour laquelle il n'y a pas eu de retour de l'association.

Je propose dans un premier temps de voter maintien ou pas maintien. Si ce n'est pas maintien, on verra dans quel sens on oriente les choses.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 17 votants, 15 voix pour le maintien de l'avis et 2 voix contre.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Merci beaucoup.

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