



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 avril 2023

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. Examen HEMLIBRA 30 mg/mL - 150 mg/1 mL (TT patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII)) (emicizumab) (CT-20218) ROCHE SAS - Extension d'indication

HEMLIBRA (CT AP-198) ROCHE SAS - Post-AMM - Première demande

M. COCHAT, Président.- Nous allons passer à HEMLIBRA.

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Madame Stieltjes en situation de conflit d'intérêts.

(Nathalie Stieltjes rejoint la séance)

M. COCHAT, Président.- Bonjour Madame Stieltjes. Merci beaucoup d'être avec nous. Nous allons voir HEMLIBRA, qui va nous être présentée par notre chef de projet, et vous serez le rapporteur clinique. Ensuite, nous aurons Sylvie Chevret pour l'expertise méthodologique et une contribution d'association, l'AFH, l'Association française des Hémophiles.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui une demande d'extension d'indication et d'accès précoce post-AMM pour la spécialité HEMLIBRA, emicizumab, en solution injectable. Emicizumab est un anticorps monoclonal qui restaure la fonction du facteur VIII a manquant. Il a la particularité d'être injecté par voie sous-cutanée à raison de schémas posologiques qui se réalisent soit une fois par semaine, ou toutes les deux semaines, ou toutes les quatre semaines.

L'indication AMM a été obtenue en janvier 2023, par procédure centralisée, dont l'indication est la suivante : en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A, sans inhibiteur anti-facteur VIII, qui ont une forme modérée, c'est-à-dire un facteur VIII supérieur ou égal à 1 et inférieur ou égal à 5 avec un phénotype hémorragique sévère.

En termes d'historique d'obtention des AMM, HEMLIBRA a obtenu une AMM initialement en février 2018, en prophylaxie, chez les patients avec inhibiteur anti-facteur VIII. Ensuite, ils ont obtenu une extension d'indication en mars 2019 en prophylaxie chez les patients hémophiles A sévères sans inhibiteur de facteur VIII.

Un bref rappel de contexte concernant l'historique AMM, notamment chez les patients sans inhibiteur. En 2019, le laboratoire a revendiqué l'AMM dans l'hémophilie A sévère, mais également dans l'hémophilie A modérée et mineure. Sauf qu'en l'absence d'études cliniques dans l'hémophilie A modérée et au vu d'un risque théorique de thrombose, si le taux de facteur VIII était plus élevé, le laboratoire a obtenu une AMM uniquement dans l'hémophilie A sévère. Il avait été recommandé au laboratoire, par un groupe d'experts *ad hoc*, de réaliser une étude clinique spécifique dans l'hémophilie A modérée. En 2023, le laboratoire a obtenu une AMM dans l'hémophilie A modérée chez les patients avec phénotype hémorragique sévère, mais ils ont obtenu un refus dans l'hémophilie A mineure.

Les indications concernées, notamment pour le droit commun, c'est l'indication AMM où le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, un ISP, et concernant la place dans la stratégie thérapeutique, il recommande que le traitement soit utilisé en première intention.

Concernant l'indication d'accès précoce post AMM, le laboratoire demande à ce que l'indication AMM soit restreinte aux patients présentant des difficultés d'accès veineux. A l'appui de cette demande, aussi bien pour l'extension d'indications que la demande d'accès précoce post AMM, le laboratoire a fourni les données de l'étude HAVEN-6. C'est une étude présentée comme une phase III qui est ouverte, non comparative. Les résultats sont uniquement descriptifs. L'étude a été réalisée chez 72 patients atteints d'hémophilie A mineure, dont 21 patients avec une forme mineure et 51 patients avec une forme modérée sans inhibiteur du facteur VIII requérant une prophylaxie, selon l'avis de l'investigateur.

L'objectif principal était la tolérance. En termes de résultats concernant la tolérance, il n'y a pas de nouveau signal identifié.

Concernant les critères de jugement d'efficacité, après un suivi médian de 58 semaines dans le sous-groupe des patients avec hémophilie modérée, qui concernent le périmètre AMM, le taux annualisé de saignement traité était de 0,9, avec 68,6 % des patients sans saignement. A noter toutefois que les comparaisons intra-individuelles avant/après étaient non recevables. La qualité de vie était d'ordre exploratoire.

Concernant le plan de développement, dans l'indication concernée, il y a une étude PASS qui est en cours sur des registres existants pour évaluer la tolérance à long terme, notamment le risque de thrombose. Le rapport final serait attendu pour 2019.

L'étude HAVEN-6 est également en cours pour obtenir des résultats à plus long terme de tolérance, mais ce n'est pas une condition imposée par l'AMM. A noter qu'il y a des études dans d'autres populations que celles concernées aujourd'hui. Il y a l'étude HAVEN-7 qui est en cours chez des patients de moins de 12 ans qui ont une hémophilie sévère sans inhibiteur de facteur VIII. Il y a également des études observationnelles en cours dans l'hémophilie sévère sans inhibiteur, qui est une étude EPI.

Je laisse la parole au Docteur Stieltjes.

M^{me} STIELTJES. - Bonjour. Déjà beaucoup d'informations ont été fournies. Comme d'habitude, je vais peut-être commencer par un tout petit rappel de la pathologie que j'ai déjà fait plusieurs fois, mais on va cibler sur l'hémophilie A modérée. L'hémophilie est une maladie génétique liée à un l'X, pour laquelle une mutation sur le gène codant du facteur VIII aboutit à un défaut de production du facteur VIII. Il est classiquement admis et reconnu depuis très longtemps que le taux de facteur VIII spontanément circulant, qui est fonction de l'anomalie génétique, détermine l'expression clinique de la maladie.

Cela a conduit depuis plus de 50 ans à classer les hémophilies en sévère, modérée ou mineure selon que le patient ne produit pas du tout de facteur VIII, qu'il a 0 % de facteurs circulants, indétectable, entre 1 et 5 %, c'est la catégorie des modérés qui nous intéresse, et plus de 5 %

ce sont les mineures. Cette classification n'est pas purement biologique, mais elle correspond vraiment à une réalité clinique.

Dans l'hémophilie sévère, l'expression est très précoce dans la vie. On passe rarement l'âge de 1 à 2 ans sans avoir eu des manifestations hémorragiques typiques, notamment des hémarthroses, c'est-à-dire des saignements intra-articulaires souvent spontanés. Il n'y a pas besoin que l'enfant tombe ou se fasse une entorse. Cela détermine le pronostic fonctionnel de cette maladie, puisqu'autrefois, les hémophiles sévères devenaient avant même l'âge de l'adolescence des grands handicapés par destruction des articulations.

Dans l'hémophilie modérée, classiquement, les saignements sont moins spontanés et sont provoqués pour des traumatismes plus ou moins importants. Ça peut être juste une petite entorse, un faux pas, un petit choc, mais il y a moins d'hémarthroses. Si le diagnostic n'était pas fait à la naissance du fait d'une histoire familiale, il arrive qu'elle soit plus tardive. Notamment, on dit que l'âge de la première hémarthrose est en médiane autour de 5 ans, alors qu'il est autour de 1 an dans l'hémophilie sévère.

Dans l'hémophilie mineure, le diagnostic, l'expression clinique est souvent absolument absente, en dehors de traumatismes, de chirurgie ou autres actes invasifs, et les hémarthroses sont beaucoup plus rares. Elles sont souvent liées à des gros traumatismes ou des gros accidents. On n'est pas du tout sûr de la même maladie.

Sur la diapositive, c'est une des modélisations qui étaient proposées. Il faut savoir que le critère d'évaluation de la plupart des traitements prophylactiques dans l'hémophilie, c'est le taux annualisé de saignement. C'est le taux de saignement rapporté à un an rapporté par le patient et même typiquement le taux de saignement traité. Et le critère principal, c'est le taux de saignement qui a nécessité des injections de facteur VIII en plus du traitement prophylactique. Vous avez en abscisse le taux de facteur circulant, vous voyez qu'entre 0 et 5 % de facteur, c'est là qu'il y a une décroissance significative du taux annualisé de saignement. Vous voyez que la médiane de saignement pour les patients qui ont 3 % de facteurs est de moins d'un saignement par an. Même sur le 0 %, on peut monter jusqu'à 20 à 40 en l'absence de traitement.

Vous voyez ensuite que chez les mineurs, globalement, mais vous voyez tout de même qu'il y a une grande variabilité, une grande hétérogénéité, que l'on voit dans notre pratique courante. J'ai des patients à 3 % qui ne saignent quasiment jamais ou 2 %, et d'autres à 1 ou 2 % qui peuvent saigner presque comme des hémophiles sévères.

Maintenant quelles sont les recommandations ? Depuis longtemps, il est admis que pour l'hémophilie sévère, le *gold standard* du traitement, c'est la prophylaxie. Pendant très longtemps, ça a été l'injection répétée systématique deux à trois fois par semaine de facteur VIII pour prévenir tous les saignements articulaires. Puisque chaque saignement peut, même traité *a posteriori*, entraîner des séquelles à long terme. En général dès la première hémarthrose en France, on propose de démarrer une prophylaxie.

En ce qui concerne l'hémophilie modérée, comme vous le voyez sur le PNDS, les recommandations sont plus floues. C'est plutôt vers le bas. Vous voyez que dans les formes modérées mineures, on fait allusion au caractère extrêmement hétérogène de l'expression

clinique. On dit que certains patients peuvent avoir besoin d'une prophylaxie, souvent pour une durée déterminée, notamment après une hémarthrose traumatique, ou s'il y a une articulation cible qui a démarré à partir d'un traitement. Une articulation cible, c'est une articulation qui va re-saigner parce qu'elle a été fragilisée par un premier saignement. Vous voyez qu'il y a un certain flou sur la prise en charge de l'hémophilie modérée.

Pour les mineures, envisager la prophylaxie reste tout à fait exceptionnelle et limitée, et même souvent à des périodes, c'est-à-dire suite à un accident, une grosse entorse de genou avec hémarthrose, on fera une prophylaxie de trois mois. Voilà, la situation.

Pour en venir maintenant à l'expérience clinique d'HEMLIBRA dans cette population, comme l'a suggéré le chef de projet tout à l'heure, elle est basée sur une seule étude clinique, l'étude HAVEN-6, je pense que la méthodologie va être plus critiquée tout à l'heure, mais personnellement je trouve que c'est une étude très médiocre. On a l'habitude dans l'hémophilie que les études soient non comparatives, observationnelles, randomisées. Mais là, je trouve qu'à tous les niveaux, ça pêche. Notamment sur les critères de recrutement sont très flous. Mais le flou correspond aussi à cette impression clinique que je vous ai donnée, d'hétérogénéité.

La première chose qui m'a choquée, c'est que dans cette étude, près d'un tiers des patients sont hémophiles mineurs. Ce n'est tout de même pas du tout représentatif de notre expérience d'avoir tant d'hémophiles mineurs chez qui on envisage de faire une prophylaxie. Apparemment, ceux qui ont été sélectionnés pour l'étude avaient une nécessité absolue de prophylaxie. Bien sûr. Il y avait par ailleurs 70 % d'hémophiles dits modérés.

Une autre chose qui me gêne dans cette étude, c'est que le caractère modéré ou mineur était affirmé par le clinicien, mais il n'y a pas eu, comme cela se fait habituellement dans les études, un dosage du facteur VIII à l'inclusion, au moment de la mise prophylaxie, pour voir quel était le taux en cours. Parce que je précise que le taux de facteur VIII est un paramètre qui évolue dans la vie, et qu'avec l'âge, c'est une protéine de l'inflammation, le facteur VIII a tendance à augmenter. Il n'est pas rare que des patients qui avaient 2 ou 3 % dans l'enfance se retrouvent à 50 ans avec un taux de facteur à 7 ou 8 %, et d'ailleurs une symptomatologie qui s'atténue en fonction.

Je suis donc un peu gênée, sachant que près de la moitié des patients avaient plus de 18 ans dans cet essai clinique, que l'on se soit contenté d'une affirmation du diagnostic qui était peut-être un diagnostic au plus jeune âge, sans que l'on sache quel était leur taux circulant au moment où l'on a décidé de les inclure dans l'essai.

Ils ont fait en plus une espèce d'acrobatie que je ne comprends pas, qui a consisté à doser le taux de facteur VIII basal de ces patients, une fois qu'ils étaient sous HEMLIBRA. Or le dosage du facteur VIII sous HEMLIBRA ne peut pas être fait par les méthodes traditionnelles. On doit utiliser une méthode chromogénique avec un réactif bovin non sensible à l'HEMLIBRA qui interférerait. Leur méthode était particulièrement peu sensible puisqu'elle ne permettait pas d'aller en dessous de 6 %. Ils ont arbitrairement considéré que les patients à qui ils trouvaient 5 à 6 %, ils les ont mis à 3 %. J'ai l'impression qu'ils ont voulu *a posteriori* confirmer que les hémophiles modérés qu'ils avaient inclus étaient bien modérés au moment de l'essai, alors que je n'en suis pas persuadée. Je suis gêné par les critères d'inclusion.

Ensuite, le suivi a été habituel, c'est-à-dire déclaratif. Les patients disent : « j'ai saigné, j'ai dû faire du facteur VIII. » Les saignements ne sont pas toujours objectivés par un médecin dans cette pathologie, puisque le but c'est de traiter vite et d'éviter les séquelles liées aux saignements. C'est malheureusement la pratique.

Les critères de jugement dans tous les essais cliniques de l'hémophilie posent un gros problème. Mais bon, le fait est que c'est le seul paramètre qu'on a à se mettre sous la dent, si je puis dire. D'ailleurs, il y a une étude assez récente de 2020 qui analyse bien toute la variabilité de l'évaluation du taux annualisé de saignement entre les essais cliniques. Cela fait que les essais ne sont pas comparables entre eux, dans la mesure où la définition du saignement, la manière dont ils sont recueillis peut-être extrêmement hétérogène également. Tout cela porte un grand flou.

Le fait est tout de même, comme cela a été évoqué tout à l'heure, que les patients, une fois dans l'essai clinique sous HEMLIBRA, rapportaient très peu de saignements traités, puisqu'on est à 0,9 de médianes, que ce soit dans l'ensemble de la population. Ce qui m'étonne un peu pour des mineurs, ou chez les modérés.

C'est vrai que les auteurs se sont permis de comparer cela aux taux annualisés de saignement recueillis a posteriori sur les six mois précédant l'inclusion et qui, à mon avis, étaient à l'origine de tous les biais, pour les raisons que je viens de vous donner. De ce fait, ils montrent une décroissance spectaculaire du taux de saignement, qui est même ahurissante, vu que la moitié était en prophylaxie. On ne comprend pas qu'ils aient eu autant de saignements avant, et que ce soit tellement bien résolu.

Cet essai clinique n'est pas très bon. Le fait est que je suppose que pour les patients qui en avaient réellement besoin, il devait y en avoir quelques-uns, mais on a peu de précisions, c'est clair que l'HEMLIBRA marche.

Ensuite, la question de la tolérance. Je dois dire que depuis le début, je n'ai pas d'inquiétude sur le risque thrombotique d'HEMLIBRA dans cette population. D'abord, je rappelle que les tout premiers essais cliniques, la molécule a été développée au Japon, avaient été faits pour la première fois dans l'hémophilie, je n'avais jamais vu ça, chez des sujets sains. Ce sont des gens qui avaient plus de 100 % éventuellement de facteur VIII, à qui on a injecté de l'HEMLIBRA, certes à une dose moindre que celle qui est utilisée en clinique, mais on n'avait pas eu peur.

Cela ne m'étonne pas vu le mode d'action d'HEMLIBRA. Vous voyez que c'est un anticorps monoclonal bivalent, qui se lie par un FAB au facteur IX activé par l'autre facteur X et qui, de ce fait, comme le facteur VIII activé, catalyse l'action du facteur IX activé sur le facteur X. Ce qu'il faut savoir, c'est que l'affinité de l'HEMLIBRA pour ces deux substrats est dix fois moindre que celle du facteur VIII. Donc à partir du moment où il y a beaucoup de facteurs VIII en circulation, l'HEMLIBRA n'agit plus puisque le substrat est consommé par le facteur VIII. C'est ce qui explique finalement qu'il n'y ait pas un risque thrombogène additif.

D'ailleurs, j'ai mis une diapositive que j'ai extraite d'un article très intéressant qui a évalué in vitro un éventuel effet additif qui aurait pu être thrombogène. Je vais être très succincte. Les tests qui sont utilisés in vitro, c'est la génération de thrombines. C'est un test qui n'est pas

corrélé à la clinique en général, mais qui permet d'analyser des effets in vitro. On ne va regarder que la ligne du haut qui est la production de thrombine dans le test.

Vous voyez sur le tout premier graphique à gauche, un hémophile sévère en blanc, à gauche, sans HEMLIBRA, il n'y a pas de génération de thrombine. Si on met dans le plasma de cette hémophile de l'HEMLIBRA à dose thérapeutique, la génération de thrombine rejoint celle d'un plasma normal. Dans la colonne à côté, on a rajouté dans le plasma avec HEMLIBRA du FEIBA, l'aPCC 0.41.24 pour lequel vous vous rappelez dans les essais cliniques antérieurs, il avait été montré des complications thrombotiques sévères chez les patients avec inhibiteur traités par FEIBA. Parce que le FEIBA contient du facteur IX activé et du facteur X en très grande quantité, donc on a porté le substrat d'HEMLIBRA. Je m'étonne même qu'on n'ait pas pensé à faire ces tests avant, on aurait pu éviter tous ces accidents thrombotiques.

On voit que si on met du NovoSeven, qui est l'autre traitement alternatif pour les hémophiles avec inhibiteur. Sur le troisième schéma, il n'y a pas d'effet explosif comme précédemment et effectivement pas de surrisque thrombotique, c'est corrélé en clinique.

Enfin, ce qui nous intéresse, dans le cas présent, vous avez dans le dernier graphique à droite ce qu'il se passe quand on ajoute du facteur VIII en présence ou en l'absence d'HEMLIBRA dans un plasma d'hémophile. Dans les premières colonnes à gauche, on a mis à peu près 10 % de facteur VIII, on a donc ramené le plasma et celui d'un hémophile mineur. On a l'impression qu'il y a un petit effet additif de HEMLIBRA sur le facteur VIII, mais on est dans des conditions de laboratoire qui ne correspondent peut-être pas à la clinique. A partir du moment où le deuxième ou le quatrième, on a mis 100 %, 200 %, 300 % de facteur VIII, on voit que la présence ou l'absence d'HEMLIBRA ne change rien à la génération de thrombine.

Cela confirmerait ce qu'on a dû observer dans notre pratique, qu'il n'y a pas d'effet additionnel, mais cela me conduit à penser que plus les patients ont un taux de facteur VIII circulant de base important, notamment les hémophiles mineurs, moins l'HEMLIBRA n'aura d'intérêt parce que probablement, il sera concurrencé par le VIII, et il n'apportera rien. Si vous faites un essai clinique en mettant tous les hémophiles mineurs sous HEMLIBRA, aucun ne saignera, déjà qu'ils ne saignent pas et sans doute que l'HEMLIBRA n'apporte rien.

La conclusion de tout ça, c'est pour dire que je pense que cet essai clinique montre sûrement une efficacité chez les hémophiles modérés à profil hémorragique élevé, qui sont une petite fraction des hémophilies A modérés, une fraction de peut-être 20 ou 30 %, ceux qui ont les taux les plus bas 1 à 2 %. En sachant d'ailleurs qu'autrefois, on mettait la limite de l'hémophilie sévère à 2 %. On l'a abaissé maintenant à 1 %, et je trouve que c'est un peu dommage, parce qu'effectivement, souvent entre 1 et 2 %, le profil est assez sévère.

Je pense que le risque sera quand il y aura l'extension d'AMM, que l'on traite par excès, beaucoup de patients, ce qui ne sera pas nécessaire, mais avec un médicament qui n'est pas toxique, c'est toujours facile de traiter beaucoup de monde sans danger.

J'ai dit tout ce que j'avais à dire sur la question et je suis prête à répondre à vos questions. J'ai peut-être été un peu longue, je m'excuse.

M. COCHAT, Président.- Non, c'est parfait. C'est très clair. On va passer la parole à Sylvie Chevret.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Bonjour. On a déjà eu un bon aperçu de l'essai, je voulais commencer par demander pourquoi cet essai a été intitulé un essai de phase III, alors que l'étude est non comparative ? Je dois avouer que je ne comprends pas. Je ne sais pas si quelqu'un pourra me donner une justification à cette appellation, d'autant plus qu'elle est restée devant des instances réglementaires et personne n'a rien dit. Je ne savais pas que ça existait, les essais de phase III non comparatifs.

La deuxième chose, c'est que c'est un essai de phase II, qui a les limites habituelles des essais non contrôlés, des essais monobras, puisqu'on ne peut pas dissocier l'effet propre du traitement des effets liés à l'essai. Il y a des points en plus qui rendent cet essai effectivement de qualité médiocre, comme on vient de le voir. La première chose, c'est qu'il n'y avait pas d'hypothèses. C'est un essai de phase II, généralement dans le monobras, il peut y avoir des hypothèses d'efficacité par rapport à un contrôle historique. Là, il n'y en a pas. La justification du nombre d'inclus repose sur la faisabilité des inclusions.

Deuxième chose, c'est que je voulais revenir sur le critère de jugement pour deux choses. D'abord, c'est un taux annualisé alors qu'il est mesuré à six mois. Je ne sais pas si c'est habituel. Je ne sais pas ce qu'en dira l'expert, mais je trouve que rapporter à un an quelque chose qu'on mesure sur moins d'un an me pose un peu problème. Cela sous-entend surtout que l'effet est complètement constant au cours du temps, d'ailleurs, dans le modèle qu'ils ont choisi également. Je me suis demandé si c'était une hypothèse qui était vraisemblable. C'est ma deuxième question à l'expert.

Pour parler avec un hématologue qui était spécialiste de cette maladie, il m'a suggéré un critère plus pertinent chez ces malades, notamment, on le voit bien, suite à la moyenne qui est de 0,8 événement par an. Cela aurait été plutôt de cibler la proportion de sujets sans événement du tout, cela lui semblait un critère plus pertinent pour ces malades. C'est aussi une question pour l'expert.

Il y a enfin de nombreuses analyses sans aucun contrôle, bien sûr, du risque de faux positif, que ce soit avec des analyses pour le critère principal qui sont dites intermédiaires, mais j'en ai trouvées en avril 2020, puis en avril 2021, puis une analyse finale en octobre 2021. À chaque fois sur des échantillons différents, puisqu'ils prennent des malades qui ont au moins un suivi de 24 semaines ou pas. Les effectifs sont toujours en train de changer. Il y a neuf critères secondaires, il y a huit analyses en sous-groupe, il y a douze critères de tolérance. Tout cela conduit à des risques d'erreurs, de faux positifs qui augmentent.

Il y a beaucoup de déviations protocolaires qui sont apportées. Je vais revenir sur la grande hétérogénéité de la population qui est incluse, que ce soit en termes bien sûr de risques hémorragiques et en termes d'âge, je ne sais pas si c'est la même chose, cette maladie, entre un enfant de 2 ans et un sujet de 71 ans ; sur le fait qu'il y avait un traitement prophylactique qui était parfois épisodique, ce qui représente la moitié de l'échantillon ; qu'il y a des antécédents de saignement qui varient de 0 à 96 épisodes sur les 24 mois précédents. Toutes ces sources d'hétérogénéité cela me semble préjudiciable, comme on l'a vu.

Enfin, la décision du traitement prophylactique était basée sur le choix de l'investigateur, et les doses d'emicizumab, avant titration, variait tout de même du simple au triple, avec un suivi, là encore pour finir, hétérogène qui variait de 9 à 89 semaines.

En plus de l'essai, le laboratoire a confié des données de vie réelles, une étude MIMOSA et deux autres études, mais aucune comparaison n'est effectuée. C'est juste des résultats descriptifs sur des populations qui sont, je trouve, très mal définies, avec des échantillons qui sont sélectionnés sur leur suivi, mais sur des périodes de temps là encore mal définies. Je n'ai pas compris tellement l'utilité de ces données de vie réelle.

J'ai terminé moi aussi mon rapport.

M. COCHAT, Président.- Merci Sylvie. On a l'association, je ne sais pas qui la présente. Fatiha, peut-être ?

M^{me} BARKA, membre de la CT.- Oui. Bonjour à tous. Effectivement, c'est moi qui présente la contribution pour l'Association française des hémophiles. C'est une association agréée au niveau national, et qui recense en moyenne plus de 800 adhérents ou personne rattachées à cette association.

L'impact sur la qualité de vie des patients varie selon l'âge de ces derniers. Ils indiquent que selon le rapport 2021 de FranceCoag, le diagnostic d'hémophilie A modérée pour 47 % des cas se fait avant l'âge de 18 mois, 42 % des dépistages se font suite à des antécédents familiaux et 45 % des dépistages se font suite à un épisode hémorragique.

Dans un cas sur trois des personnes diagnostiquées, il n'existe pas d'antécédents connus dans la famille. Pour les phénotypes, les plus sévères, on met en place un traitement préventif visant à éviter les saignements nommés saignements prophylactiques, et les accidents hémorragiques sont le plus souvent des saignements articulaires, les hémarthroses et les hématomes qui peuvent être présents malgré les traitements. Les schémas de traitement vont d'une à trois injections intraveineuses par semaine. Pour les phénotypes moins sévères, un traitement à la demande est appliqué en cas d'accident hémorragique ou en cas d'intervention chirurgicale.

Le choix de mise en place d'une prophylaxie dépend d'une décision partagée entre le médecin spécialiste, les patients et son entourage. L'accès veineux peut, pour les jeunes enfants, poser de gros problèmes, dû à la répétition dans le temps des injections qui les rendent de plus en plus difficiles. Les oppositions des enfants aux injections sont considérées comme un enjeu majeur, autant pour les membres de l'association que pour les professionnels de santé qui accompagnent les enfants.

En ce qui concerne l'intégration scolaire, elle est en principe normale si elle est bien préparée. Certains enfants rencontrent des difficultés, notamment des refus de prise en charge liés aux représentations de l'hémophilie par les encadrants. Les enfants ne sont pas acceptés en cantine scolaire, ne peuvent pas participer aux voyages scolaires, et ne peuvent pas non plus participer aux enseignements d'éducation physique, ou s'inscrire en club de sport. Certains parents préfèrent arrêter leur activité professionnelle pour élever leurs enfants.

Au moment de l'adolescence, la lourdeur du traitement, la remise en question, le déni de la maladie chronique et le regard des autres mènent les adolescents à des relations conflictuelles, et à une construction de soi-même qui est souvent perturbée. C'est à ce moment-là que certains refusent le suivi médical et la prise de traitement conduisant à un risque pour la santé qui est important.

Bien que la reconnaissance en qualité de travailleur handicapé permette le maintien en emploi, la multiplication des arrêts de travail peut mener à une précarisation de l'emploi et à des reconversions professionnelles pour une partie des personnes concernées.

Néanmoins, la qualité de vie pour les personnes mises sous traitement leur permet de construire une vie de famille et d'avoir des enfants. En ce qui concerne les personnes âgées, une grande partie des plus de 50 ans vivent avec des comorbidités associées telles que VIH ou VHC, le plus souvent guéris, mais qui laissent des séquelles importantes. Les atteintes articulaires mènent à des troubles de sédentarité tels que le surpoids, le diabète et les troubles cardiovasculaires.

La difficulté de la répétition des injections tout au long de la vie est lourde à supporter et 35 % de l'ensemble des hémophiles modérés sont sous un régime prophylactique, tandis que 65 % sont sous un régime à la demande. A ce jour, il n'existe que la voie intraveineuse, qui est elle-même ressentie comme un frein au suivi au long terme de la prophylaxie, voire même qui peut générer des arrêts du traitement, et à ce moment-là, quel que soit l'âge du patient.

Concernant les traitements actuels, ils indiquent la difficulté de la répétition des injections intraveineuses. Ils indiquent également que les traitements prophylactiques protègent de nombreux saignements, mais ne protègent pas de micro saignements articulaires, et à long terme l'apparition d'arthropathie hémophilique est une comorbidité à gérer.

Concernant le traitement évalué, ils indiquent que dans le cadre d'une hémophilie sévère sans inhibiteur, le traitement a permis de constater, depuis son accès en 2020, la diminution importante des saignements, la rapidité d'administration qui se fait sous-cutanée, ce qui est un avantage réel pour les nourrissons et les personnes âgées dans l'accès veineux et complexe, un nombre d'injections nettement plus faible, l'apprentissage du geste réalisable chez les enfants plus jeunes, et chez certains adultes, la reprise d'activité physique, même à un âge mûr.

Concernant les inconvénients, ils citent : la reconstitution uniquement d'une partie de la solution à injecter. La perte de 0 à 50 % du volume selon la masse du corporel du patient. Le dosage qui se fait en fonction du poids, ce qui nécessite aux patients de se surveiller régulièrement. Ils citent également l'inconvénient de conservation du traitement, qui est à conserver au réfrigérateur à température maîtrisée, je les cite, entre 2 et 8 degrés. La nécessité de conserver un stock de facteurs VIII et risque de pertes si péremption. L'absence du stylo pré-injectable, comme pour les insulines dans un diabète de type I.

Enfin, en synthèse, ils indiquent que l'arrivée de cette thérapeutique peut, dans une population similaire à la population hémophile A sévère, sans inhibiteur, avec cette arrivée tardive du traitement, qu'ils considèrent comme une arrivée attendue depuis plus de deux ans pour tous les patients. Sachant qu'ils auraient souhaité pouvoir en bénéficier au même

titre que les patients atteints de l'hémophilie sévère sans inhibiteur. Cela avait été vécu comme une injustice par un grand nombre de patients hémophiles A modérés et sans inhibiteur à phénotype sévère.

Voilà.

M. COCHAT, Président.- Merci à vous trois. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Nous avons tous bien perçu les réserves méthodologiques que vous avez émises. Un point que Sylvie a soulevé, qui m'avait choqué aussi, c'est l'extension à un an des données à six mois.

M^{me} STIELTJES.- Puis-je me permettre ? Il me semble que finalement, l'analyse finale, la plupart des patients, voire la majorité, étaient finalement suivis sur un an, voire 58 semaines. Je ne sais plus si c'était la médiane ou la moyenne, mais vous avez peut-être été trompés par les analyses intermédiaires.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Bien sûr. Mais même si c'est sur un an, dire après que c'est un taux annualisé, alors qu'on a des données sans répétition sur un an, ce n'est pas beaucoup non plus.

M^{me} STIELTJES.- Inaudible 0.58.35 six mois rétroactif. C'est le problème de tous les essais cliniques...

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Je me demandais si l'effet était constant dans le temps. Pour vous, est-ce une hypothèse vraisemblable ou non ?

M^{me} STIELTJES.- Non, c'est vrai que dans les essais cliniques, avec HEMLIBRA et les hémophiles sévères, on a bien vu que très souvent, au début, les patients n'en reviennent pas de ne plus saigner sous HEMLIBRA et continuent à croire que... Même moi, dans ma pratique, je l'ai vu parce qu'ils mélangés douleurs articulaires d'arthrose et saignement. Ils n'arrivaient plus à croire qu'HEMLIBRA a eu un effet spectaculaire, il faut bien le dire, chez les hémophiles sévères. Il a vraiment révolutionné l'expression clinique, au point même qu'il y avait beaucoup de micro-saignements, dont les patients n'avaient pas conscience et qui ont été effacés par l'HEMLIBRA.

Au début, quand ils avaient une douleur, ils croyaient toujours que c'était du saignement. C'est vrai que souvent pendant les six premiers mois, ils se traitaient encore pas mal, et le taux a baissé ensuite. On peut dire qu'après, c'est constant, mais le problème du TAH, du taux annualisé de saignement, c'est tout de même un paramètre absolument très subjectif. Mais ce problème est une limitation de tous les essais cliniques de l'hémophilie, où le patient sait qu'on lui propose de tester un nouveau traitement qui doit lui faire du bien. On compare toujours à quelque chose pour lequel on a matché les problèmes antérieurs, mais je crois que inaudible 0.59.51 efficacité d'HEMLIBRA.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Et la suggestion que m'a faite un médecin d'utiliser comme critère la proportion de malades sans saignement du tout vous semble une bonne idée ou pas du tout ?

M^{me} STIELTJES.- Elle a vraiment baissé, elle est d'environ 63 %.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais le fait de l'utiliser comme critère principal plutôt qu'un taux annualisé ?

M^{me} STIELTJES.- Vu la médiocrité des paramètres, on multiplie les critères. Il y a ceux qui ne saignent pas, mais après, si les 30 % qui saignent, saignent 50 fois par an, on est obligé aussi de donner le taux annualisé de saignement, le pourcentage de patients qui ne saignent pas. Mais comme vous l'avez fait remarquer vous-même, vu le caractère subjectif qu'un patient ait pu saigner 96 fois en six mois auparavant, c'est impensable. On voit bien que ce critère peut être complètement faux et tout biaiser.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Ma question, c'était : n'est-ce pas plus pertinent de simplement compter le nombre de malades qui ne saignent pas ?

M^{me} STIELTJES.- Ce n'est pas plus pertinent. Cela fait partie de l'évaluation. Après, s'il y en a 30 % qui saignent, mais alors qu'ils saignaient dix fois, ils ne saignent plus qu'une demi-fois, c'est un deuxième critère à prendre. On ne peut pas se limiter à un critère dans ce domaine.

Après, sur la qualité de vie, il n'y avait pas besoin de faire un questionnaire de qualité de vie pour savoir qu'on aime mieux s'injecter une fois par mois ou deux fois par mois en sous-cutané que douze fois par mois. Par contre, ce qui me gêne un peu, c'est que tous ces patients qui, soi-disant relevaient d'une prophylaxie, il n'y en avait que la moitié qui était en prophylaxie. Je veux bien que ce soit pénible, une prophylaxie par facteur VIII, mais dans l'hémophilie sévère, elle était globalement respectée à 98 %, même si c'était désagréable. C'est tout le caractère impératif. Si c'est impératif, quand les gens ont besoin de quelque chose, ils le font. Le monsieur de 71 ans qui a eu brusquement besoin de se mettre en prophylaxie par HEMLIBRA, je suis un peu surprise.

M. COCHAT, Président.- Merci.

M. BONNET, membre de la CT.- Je voulais vous poser une question, non pas revenir sur l'essai, mais en vie réelle. Si vous avez des formes mineures et qui sont exposées cette fois-ci à un saignement. Je pense aux interventions chirurgicales par exemple. Considérez-vous qu'il y a tout de même une indication pour le produit ?

M^{me} STIELTJES.- Non, parce que d'ailleurs, chez les hémophiles sévères, sous l'HEMLIBRA, on est obligé d'injecter du facteur VIII lorsqu'il y a une chirurgie majeure, ou une chirurgie importante. On considère que le fait d'être sous l'HEMLIBRA, ça vous confère le profil d'une hémophilie mineure. Il a été dit, mais c'est empirique, c'est comme si les patients avaient 10 ou 15 % de facteurs humifiants. Ils ont le profil d'un hémophile à 10 ou 15 %. Si vous vous rappelez mon premier graphique, c'est-à-dire des gens qui ne saignent quasiment jamais, mais qui saignent si on les opère, si on leur ouvre le ventre sans corriger, sans les amener à 100 %. Il y a des situations où il faut 100 % de facteur VIII.

Or l'HEMLIBRA a un effet qui plafonne, et là même, vous pourriez doubler la dose, tripler la dose, le patient restera hémophile mineur. Ce n'est sûrement pas en chirurgie. Par contre, ça peut être en post-op d'une chirurgie, mais un hémophile mineur en post-op d'une chirurgie, il ne descendra pas plus bas que ces 10 % s'il est hémophile mineur à 10 %. D'ailleurs, souvent

avec l'inflammation, son taux de facteur VIII endogène monte. Je ne suis pas sûr que ce soit dans ce cas que ça apportera grand-chose.

M. COCHAT, Président.- OK. Jean-Christophe Mercier.

M. MERCIER, membre de la CT.- Ce que je comprends, c'est que c'est un très bon produit, mais qui a été très mal évalué. La question qui se pose à la commission de transparence, c'est comment valoriser. Là, on est au niveau de l'accès précoce et non pas du droit commun. Mais on a un sentiment, j'allais dire, d'un grand écart.

M^{me} STIELTJES.- Là, je pensais qu'on était encore dans le droit commun, c'est-à-dire l'extension au modéré qui saigne.

M. COCHAT, Président.- Il y a les deux.

M^{me} STIELTJES.- Si on mélange tout... Parce que j'avais prévu une seconde partie. L'accès précoce a été demandé seulement pour ceux qui ont un mauvais accès veineux, pour ceux qui relèvent de l'AMM, mais qui auraient un très mauvais accès veineux. Encore une fois, on est dans du complètement subjectif et je vous avoue que j'ai envie de revenir un peu sur la conclusion que j'ai donnée dans mon rapport écrit. Parce que j'ai dit : oui, je suis d'accord avec cette extension. C'est logique que ceux qui ont du mal à se piquer, qui ont vraiment besoin de se piquer trois fois par semaine aient accès à ce traitement.

Mais je me rends compte que, par exemple, j'ai un jeune homme. Il y a très peu de patients qui sont en prophylaxie au long cours. J'en ai 2 sur 15 ou 20, selon l'ordre de grandeur, je pense que l'on pourrait imaginer de gens qui en relèveraient vraiment dans l'hémophilie modérée. Quand il y aura l'AMM, tout le monde réclamera la prophylaxie justifiée ou non. J'ai deux patients qui n'ont pas de problème d'accès veineux. Cela fait des années qu'ils font cela depuis l'enfance. Ils l'ont fait avec rigueur. C'est très lourd. Ils le font, ils s'y sont habitués, mais ils n'ont pas de problème d'accès veineux. Mais je trouve rude que pour eux, le traitement reste aussi lourd depuis 15 ans, alors qu'un hémophile sévère qui avait le même traitement qu'eux maintenant, il se fait une injection sous-cutanée tous les 15 jours et tout va bien.

Je me dis : faut-il vraiment attendre que leur état veineux soit complètement désastreux ? Le problème est plus dans la définition des gens qui relèvent de ce traitement et là, on aura un mal fou à la définir. Parce que si on dit qu'il faut un profil hémorragique sévère, on ne va pas attendre qu'ils aient fait 10 hémarthroses et bousillé des articulations pour instaurer une prophylaxie.

Il y a tout de même des critères qui se dégagent de la littérature, comme l'âge à la première hémarthrose, ou le fait qu'une première hémarthrose peut justifier une introduction de prophylaxie, parce qu'on se dit que cette première hémarthrose peut évoluer vers une articulation cible, et des dégâts articulaires à terme. C'est un peu le but de la prophylaxie dans l'hémophilie sévère, c'est d'éviter ça. Mais c'est très délicat.

Je crois que l'on va en rester sur une estimation par le clinicien et le patient de ce qui est utile, mais il ne faudra pas faire croire aux patients à 4 %, qui ne saigne presque pas : mais on va

vous mettre une prévention qui devra protéger de tout. Comme je vous l'ai dit, il y a un plafonnement de l'effet. Oui, on risque de traiter par excès, mais sans grand danger. Par contre, c'est sûr que je n'irai pas traiter des... Ce qui m'a beaucoup choqué, c'est qu'on ne connaisse pas le taux circulant de facteurs des patients qui ont été inclus dans l'étude. Parce que je pense qu'il y en avait plus d'un qui était mineur, et qui peut-être n'a tiré aucun bénéfice réel, sauf psychologique, de ce traitement.

M. COCHAT, Président.- Michel.

M. CLANET, Vice-Président.- Merci d'abord de votre présentation extrêmement claire. Vous venez de répondre à la question que je voulais vous poser. Parce que finalement, le problème que nous avons, c'est de définir les quelques malades qui pourraient bénéficier de ce traitement et je ne vois pas comment on pourrait leur refuser ce traitement. Il y aurait un défaut d'équité, comme vous l'avez souligné. Par contre, vous avez bien dit que c'était extrêmement difficile finalement de définir ces patients à phénotype hémorragique sévère. La question est dans notre camp.

M. COCHAT, Président.- OK. Pour l'accès précoce, vous vouliez préciser ? Nous, on a un petit sujet sur le plan de développement qui est annoncé, et qui ne répondra pas à toutes les questions, c'est sûr. Il y en a avec l'étude PASS, mais ça répondrait à une partie des problèmes. Le chef de projet veut en reparler particulièrement, de l'accès précoce ? ?

Un chef de projet pour la HAS.- C'est Nathalie qui avait prévu.

M. COCHAT, Président.- Dans ce cas, on vous laisse parler de l'accès précoce.

M^{me} STIELTJES.- L'accès précoce était demandé pour les patients qui auraient une difficulté d'accès veineux. Or, je me demande si finalement, l'accès précoce, pour l'instant, ne pourrait pas être réservé aux patients qui sont déjà en prophylaxie au long cours. Parce que ceux-là, faut-il leur infliger la lourdeur de ce traitement, encore une fois, alors que leurs « collègues » hémophiles plus sévères, ne se font plus infliger un tel traitement ?

Après, j'ai repris le schéma qui est proposé. La gravité, comme on l'a dit, le gros problème, c'est la variabilité. C'est très rare, d'où la pauvreté d'inclusion dans les essais cliniques et les biais de recrutement. Le caractère invalidant dépend vraiment de l'expression clinique chez chacun. Donc la maladie peut être grave et invalidante et c'est le clinicien qui le juge finalement avec le patient.

Ensuite, oui, il y a des traitements appropriés, on est d'accord, mais c'est ce que je disais. Encore une fois, c'est la comparaison au poids du traitement qui devient très lourd chez un hémophile modéré qui en a besoin. Encore une fois, c'est le problème de la définition de qui en a besoin par rapport aux autres. C'est vrai que par exemple chez les enfants, la difficulté de prophylaxie peut aboutir à la pose d'une voie veineuse centrale. On voit que le dommage que confère un port à cath avec le risque infectieux justifie immédiatement que ces patients, avec le problème de voie veineuse, soient mis sous traitement, sous-cutané.

Il est remarqué que dans l'essai clinique, le nombre d'enfants de moins de 6 ans était de 10 %.

Cet essai clinique n'était pas du tout représentatif d'une population de patients enfants qui auraient besoin d'une prophylaxie au long cours. On n'en avait pas beaucoup et en plus, on ne savait pas si c'était des prophylaxies au long cours ou non qu'ils avaient auparavant.

Le caractère innovant, vous l'avez tous vu, bien sûr que du sous-cutané épisodique par rapport à de l'intraveineux très régulier, le bénéfice est absolument certain. Je n'ai pas trop peur de la non-compliance, quand les patients et les parents sont convaincus de l'intérêt d'un traitement, ils le font. Dire que les gens ne se traitent pas parce qu'ils sont... Dans l'hémophilie sévère, on voyait bien que les gens se traitaient quand ils en avaient besoin.

Ce qui me gêne, c'est que la quantité d'effets observés est très vraisemblablement surestimée, de même que la population cible et que ce qui est justifié... Parce que qui peut le plus, peut le moins, et en traitant des gens qui ne risquent rien, le traitement marche toujours. On peut vacciner des gens en bonne santé contre une maladie qui n'est pas dangereuse, ils seront bien protégés par le vaccin aussi.

En conclusion, cela peut, pour certains patients, pour qui c'est justifié, apporter une réelle amélioration de qualité de vie, notamment ceux qui déjà sont en prophylaxie au long cours ou qui relèvent d'une prophylaxie au long cours, notion qui reste très subjective à la fois de la part du clinicien et des patients.

M. COCHAT, Président.- Vous avez répondu au sujet du plan de développement, mais on se questionnait un peu au niveau de la restriction de l'indication. Parce que si on suit votre proposition, qui me va bien, de le réserver à ceux qui ont épuisé un peu les autres abords, ce n'est pas du tout superposable à ce que l'on avait comme demande d'autorisation d'accès précoce. Mais réglementairement, on ne peut que restreindre une demande, on ne peut pas l'élargir. Or là, dans ce que vous dites...

M^{me} STIELTJES.- Oui, j'aurais envie de l'élargir. Maintenant, le problème d'accès veineux, ça veut tout dire et ne rien dire. Je serai un patient en prophylaxie depuis dix ans, je dirais que mes veines deviennent dures. J'ai du mal à la piquer, j'ai un problème. On arrivera toujours à rentrer dans le cadre, si on le veut.

M. COCHAT, Président.- C'est vrai, je suis d'accord. OK, on peut l'interpréter comme ça. Ça me va bien. Albert.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Excusez-moi si vous avez peut-être donné cette information, mais les patients qui font de la prophylaxie avec le facteur VIII ne saignent plus du tout ? Ils ne font plus du tout d'hémarthrose ? Cela a une efficacité complète ?

M^{me} STIELTJES.- Non, pareil, dans les essais cliniques qu'on a souvent débattus ici. Chaque fois qu'il y avait de nouveaux facteurs sur le marché, on mesurait un taux annualisé de saignement qui était souvent sous prophylaxie... Parce qu'après, il y avait le problème de la manière de mener la prophylaxie. On cherche la meilleure fréquence d'injection pour ne pas saigner. Parfois, il y a tout de même des saignements, le patient croit saigner, il se fait une injection de plus parce qu'il s'est cogné. Il peut toujours y avoir des saignements intercurrents, sous l'HEMLIBRA aussi, mais beaucoup moins.

Après, la situation traumatique peut faire signer n'importe qui, comme un hémophile mineur finalement. C'est vrai que sous HEMLIBRA, les gens, c'est une impression clinique qu'on a depuis que toute notre population quasiment est sous HEMLIBRA, c'est que les patients ne sont pratiquement plus malades de leur hémophilie. Ils deviennent comme des hémophiles mineurs. Les hémophiles mineurs, ce sont des gens que parfois on diagnostique à 30 ans, et qu'on voit une fois tous les dix ans quand ils vont se faire opérer ou qu'ils se sont cassé la figure en faisant du VTT. C'est une révolution de l'expression clinique de la maladie. La prophylaxie, et la prophylaxie par HEMLIBRA, encore mieux que la prophylaxie par facteur VIII. Parce que la prophylaxie par facteur VIII pouvait être un peu défailante du fait des difficultés d'abord veineux.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Cela ne vous pose pas de problème de basculer ceux qui font une prophylaxie régulière avec HEMLIBRA, alors que l'efficacité est un peu moindre ?

M^{me} STIELTJES.- Non, chez les hémophiles sévères, l'efficacité d'HEMLIBRA me semble supérieure à celle de la prophylaxie par facteur VIII. Cela ne me gêne pas de basculer, non. Par contre, on n'en a pas tant que ça. Il y a des hémophiles modérés. Déjà, le taux de facteurs circulants est un élément qui est corrélé au... C'est vrai que je ne discuterai pas trop l'intérêt de la prophylaxie chez des patients qui ont moins de 2 à 3 % de facteurs circulants, et qui disent qu'ils saignent, parce que c'est vrai, avec des taux comme ça, ils sont dans les hémophiles qui saignent, et eux, à mon avis, tireraient grands bénéfices.

Quelqu'un qui a 7 ou 8 %, je ne suis pas certaine qu'il tirera un bénéfice du fait de la concurrence entre son VIII circulant et l'HEMLIBRA. Je ne suis pas absolument sûre que cela changera quelque chose. Déjà, il ne saigne pas beaucoup, saignera-t-il moins ? On aura un mal fou à l'évaluer.

M. COCHAT, Président.- Sophie.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- J'ai peut-être une précision, s'il vous plaît. Pour l'accès précoce, il faut qu'on réponde à la question absence de traitement approprié, mais n'y a-t-il vraiment aucun traitement pour les patients qui ont des difficultés d'accès veineux au final ?

M^{me} STIELTJES.- Oui. On peut considérer que si on ne pose pas une chambre implantable, on n'arrive plus à injecter. Si vous avez un enfant de deux ans qui doit être piqué trois fois par semaine, et on n'y arrive plus. Si chaque fois, il faut faire appel à un anesthésiste, le piquer en jugulaire, ou lui poser un port à cath. Oui, il y a un traitement, mais mettre un port à cath pour faire des injections trihebdomadaires dans une chambre implantable, cela s'appelle avoir un traitement qui est mieux que des injections sous-cutanées ? Je ne pense pas. Là, pour le coup, il n'y a pas de doute. Si l'on n'arrive plus à injecter le facteur VIII correctement et régulièrement en intraveineux, sans que ce soit un traumatisme majeur, il n'y a pas de doute que l'HEMLIBRA est recommandé. Si on en est là. Je pense qu'il n'y avait pas beaucoup de cas de figure comme ça dans l'essai clinique.

M. COCHAT, Président.- OK. Michel.

M. CLANET, Vice-Président.- Je voulais vous poser une autre question. Finalement, la difficulté d'identifier les patients qui justifieraient ce traitement est importante. Éventuellement, vous

avez des RCP dans les centres pour prescrire ce type de traitement. Ne pourrait-on pas envisager qu'il y ait nécessité, pour définir le phénotype hémorragique sévère, de passer par une restriction au travers d'une RCP par exemple ?

M^{me} STIELTJES.- Souvent la décision d'instaurer une prophylaxie se fait pendant la consultation, dans un contexte clinique précis. Cela me paraît difficile de repousser ça. On ne fait pas ça en RCP. On a des staffs multidisciplinaires, pas vraiment RCP, avec la pharmacie et le biologiste chaque semaine. On peut en parler effectivement. On en parle d'ailleurs souvent. Il y a des RCP nationales, mais si un centre pense qu'un patient a besoin d'être mis sous prophylaxie, s'il faut attendre la RCP trimestrielle, nationale, cela me paraît bien lourd pour que le clinicien argumente dans le sens de ce qu'il veut faire. Je ne suis pas sûre que cela changerait quelque chose, parce que les critères resteront toujours aussi flous. C'est le clinicien qui dira : mon patient a un profil hémorragique.

Je défends très vite s'il a fait une hémarthrose de cheville pour dire qu'il faut une prophylaxie. Je crois que c'est assez simple. On peut dire qu'une hémarthrose, un taux de facteurs de base. Est-ce besoin de passer en RCP pour mettre quelques critères de ce genre ?

M. CLANET, Vice-Président.- C'est concerté, mais cela ne changera rien.

M^{me} STIELTJES.- Je suis désolée, c'est dur d'être carré sur une population dont vous avez vu vous-même qu'elle est vraiment une population charnière, et que vraiment, il y en a quelques-uns qui sont en ce moment pénalisés. Mais je vois déjà les excès qu'il y aura dans l'autre sens quand le produit... C'est déjà une bonne chose que l'AMM n'était accordée que pour les modérés. Ce que je trouve gênant, c'est qu'on ne demande pas de vérifier le taux de facteurs lorsqu'on lance la prophylaxie. Une fois qu'elle sera lancée chez quelqu'un qui avait 4,5 %, si 20 ans après, il est toujours en prophylaxie alors qu'il est à 8 %, honnêtement, on n'injectera pour rien.

M. COCHAT, Président.- OK. Très bien. On vous remercie beaucoup pour votre présentation et toutes vos réponses à nos questions. On vous souhaite une bonne journée.

(Nathalie STIELTJES quitte la séance)

M. COCHAT, Président.- Je trouve qu'on a bien avancé. Y en a-t-il parmi vous qui ont d'autres commentaires, d'autres questions ? Dans ce cas, c'est un post-AMM. François.

M. LACON, membre de la CT.- Oui, je suis très mal à l'aise après toute cette discussion, parce que je me demande sur quoi il faut se positionner. Se positionne-t-on sur le dossier qui est présenté par le laboratoire ? À ce moment-là, franchement, je trouve qu'il n'y a pas beaucoup d'éléments pour un vote favorable, personnellement ? Ou se positionne-t-on par rapport à d'autres... ?

M. COCHAT, Président.- Tu parles de l'AP ou du droit commun ?

M. LACON, membre de la CT.- Je parle du droit commun. Ou se positionne-t-on par rapport à d'autres éléments apportés par l'expert, mais qui ne sont pas du tout apportés et démontrés par les documents que le laboratoire nous fournit.

M. COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Il faut que l'on arrive à faire une synthèse des deux. C'est tout l'intérêt aussi d'avoir eu l'avis de l'experte.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Dans le droit commun, c'est vrai qu'on s'attend à ce que des éléments tangibles soient démontrés, que les consignes scientifiques doivent être étayées sur des données scientifiques.

M. COCHAT, Président.- Qu'on n'a pas, ou pas suffisamment.

Un chef de projet pour la HAS.- Juste pour revenir un peu à ce que disait l'experte et les discussions avec Sylvie Chevret, effectivement, sans remettre du tout en cause les limites de ces études, et de l'étude qui a été versée. Pour rappeler un peu, comme le disait l'experte, c'est la difficulté aussi dans l'hémophilie, c'est qu'on a toujours des développements avec des critères qui ont les mêmes limites, souvent non comparatifs. Les facteurs VIII ont toujours été évalués de façon non comparative.

Certes, là l'emicizumab, c'est un mécanisme d'action différent, et de fait, pour les indications pour lesquelles il avait obtenu une AMM auparavant, on avait un développement clinique qui était de meilleure qualité. Ils avaient essayé au moins de faire des études randomisées versus traitement à la demande, ou des comparaisons avant/après, de meilleure qualité méthodologique. Mais de fait, il y a des limites qui sont assez communes à la plupart des études que l'on voit dans l'hémophile, malheureusement.

M. COCHAT, Président.- Dominique.

M^{me} TREGOURES, membre de la CT.- Ce médicament sera disponible en officine, d'après ce que j'ai compris ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui.

M^{me} TREGOURES, membre de la CT.- Est-il prévu une coordination justement entre l'officine et la ville ? J'ai cru voir qu'il y aurait peut-être une formation justement pour les pharmaciens, pour délivrer ce médicament. Avez-vous des précisions là-dessus ou pas ?

M^{me} MATKO, ANSM.- Je peux répondre côté ANSM si cela vous intéresse. Oui, en effet, une formation spécifique est prévue par notamment le groupe PERMEDES. C'est l'association des PUI, qui est spécialisée dans les médicaments de l'hémophilie. Il y a tout un système de formation préalable des pharmaciens d'officine qui souhaitent délivrer le produit, avec un logiciel, des formations et une validation finale qui reste ce qu'elle est, mais d'avoir suivi la formation qui a été proposée par PERMEDES. En effet, il y a vraiment la mise en place d'un process particulier pour la mise à disposition en ville de ce produit, et sur lequel on a un premier retour d'expérience dans l'indication de l'AMM initiale qui est assez bon. Les pharmaciens d'officine ont suivi ces formations et se sont concertés avec les PUI spécialisés dans le suivi de ces patients.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci.

M^{me} TREGOURES, membre de la CT.- D'accord. Merci.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Tout de même que le SMR, si c'est le niveau de la démonstration, ce n'est pas maximal. Pourquoi ça s'appelle une phase III ? Je n'ai jamais vu ça. Une phase III non randomisée, ça me semble antinomique, non ?

M. COCHAT, Président.- Je t'avoue que je m'étais posé la question. Je m'interroge aussi comme toi, mais je ne sais pas du tout ce qu'il en est réglementairement. Une phase III doit-elle être absolument comparative, je n'en suis pas sûr à 100 %. L'ANSM peut-elle nous le dire ?

M^{me} MATKO, ANSM.- C'est vrai que jusqu'à il y a peu de temps, la méthodologie n'était pas dans le champ de l'ANSM, c'était dans celui des CPP. C'est vrai que nous nous sommes toujours attachés au minimum à faire des recommandations, justement. Parce qu'on se rend bien compte, quand on évalue les demandes d'AMM, que la qualité des essais est très importante. C'est vrai que ce n'était pas un élément bloquant auparavant.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas la question. La question, c'est peut-on appeler phase III un schéma non comparatif ? Il me semble que non.

M^{me} MATKO, ANSM.- Inaudible 1.22.15 on ne peut vraiment pas partir sur du comparatif. Je ne sais pas si cela s'applique là, je ne me prononcerai pas. Mais dans certaines indications, des pathologies orphelines, ou en cas d'absence de traitement de référence, on peut.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Je ne sais pas. Les pharmacologues peuvent venir à mon aide. Dans les schémas, dans les phases d'évaluation des traitements, la phase III, on apprend aux étudiants qu'elle est toujours randomisée. C'est ce qui définit la phase III. C'est le fait que l'on a une évaluation comparative par randomisation. Il me semble que c'est la définition d'une phase III. Ou, je ne sais pas, il est temps que je prenne ma retraite.

M. COCHAT, Président.- Non, je te rejoins. Cela m'interroge aussi beaucoup, mais j'avoue que je ne sais pas non plus si c'est vraiment gravé dans le marbre. Albert.

M^{me} LOCHER, membre de la CT.- Pour moi, ce n'est pas gravé dans le marbre.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Sait-on combien d'enfants sont concernés par cette indication ?

M. COCHAT, Président.- Il y en a très peu, je ne sais plus combien.

Un chef de projet pour la HAS.- Dans l'indication AMM, c'est pour les adultes et les enfants. Modéré, j'ai en tête pour l'accès précoce, cela aurait été une trentaine de patients d'après l'experte. Par contre, environ 200, c'est l'évaluation qui a été faite pour le moment, pour le droit commun, celle concernée par l'AMM adultes enfants, sans distinction sur les enfants, je n'ai pas la donnée spécifique chez l'enfant.

M. COCHAT, Président.- Il y a quelqu'un qui s'est exprimé sur la phase III et la comparaison. Je n'ai pas reconnu qui c'était.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- C'est Clara qui a dit que ce n'était pas gravé dans le marbre. Cela m'étonne. Je veux bien que tu m'envoies des références Clara.

M^{me} LOCHER, membre de la CT.- Je vais essayer de retrouver. Dans le médicament, effectivement, c'est quasi systématiquement des phases III, mais c'est pour cela que parfois, on retrouve l'appellation *confirmatory trial* et pas phase III. Pour moi, il y a une différence entre ces deux définitions.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Pour moi, non, mais bon, je suis prête à changer ma...

M. COCHAT, Président.- Il faut qu'on l'approfondisse, ne serait-ce que pour une prochaine fois, effectivement.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Surtout que ce n'est pas la première fois que je le vois. J'ai un autre dossier où ils ont utilisé encore phase III alors que ce n'est pas comparatif. Je me demande dans quelle mesure aussi, on n'est pas influencé par des changements de pratiques qui nous imposent des changements de dogmes.

M. COCHAT, Président.- Si, c'est ça, il faut que l'ANSM s'empare du sujet pour faire des recommandations qui soient en adéquation avec la définition admise par tous.

M. LACON, membre de la CT.- Si l'on regarde la définition sur l'INSERM de la phase III : « la phase III permet d'évaluer l'intérêt thérapeutique du médicament sur un nombre de patients beaucoup plus important, de quelques centaines à des milliers, pour des maladies très fréquentes comme l'hypertension. Les volontaires sont le plus souvent répartis en deux groupes afin de comparer l'efficacité du candidat médicament à un traitement de référence, s'il en existe, ou un placebo. » C'est « le plus souvent. »

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Cela pourrait être le plus souvent en deux groupes, mais parfois en trois groupes ou en quatre groupes. Je ne suis pas sûre que la définition...

M. LACON, membre de la CT.- Oui, mais « le plus souvent » ce n'est pas...

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais ils décrivent un schéma en deux bras parallèles.

M. COCHAT, Président.- On ne va pas trancher maintenant, il faut qu'on revoie le sujet et qu'on échange peut-être sur ce point avec l'ANSM, parce que c'est un point malgré tout très important. Je propose que l'on passe au vote parce que l'on a déjà du retard. Comme c'est un post-AMM, on va voter le droit commun d'abord. Le bureau proposait un important V, ensuite, on votera le droit commun, et sans ISP. Il y a une demande d'ISP sans ISP.

Stéphanie, on peut y aller.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

ISP : 3

Pas d'ISP : 17

SMR faible : 1

SMR modéré : 7

SMR Important : 12

ASMR V : 19

ASMR IV : 1

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Concernant l'ISP, vous étiez 17 voix contre et 3 voix pour. Pour le niveau de SMR, il y a 12 voix pour important, 7 voix pour modéré et 1 voix pour faible. Pour le niveau d'ASMR, vous êtes 19 pour un niveau V et 1 voix pour un niveau IV.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci.

Un chef de projet pour la HAS.- Juste pour valider un point sur cet avis. Ce sont les recommandations de la commission. On voulait, dans le droit commun, valider d'une part, de maintenir des recommandations sur le fait que le laboratoire mette à disposition des conditionnements plus adaptés qu'on avait déjà mis. Sur la demande de données, pour le dernier avis, on avait demandé qu'ils se rapprochent, on verra les modalités, éventuellement du réseau FranceCoag pour un recueil de données descriptives. On pourrait vous proposer quelque chose. Je ne sais pas si on obtient ce type de choses.

M. COCHAT, Président.- On a déjà des données de leur part sur d'autres indications ?

Un chef de projet pour la HAS.- On a déjà fait mettre en place pour les dernières indications.

M. COCHAT, Président.- Hormis la mise en place, tu as eu un retour ou pas ?

Un chef de projet pour la HAS.- Pas encore, parce qu'on n'est pas encore dans le délai.

M. COCHAT, Président.- D'accord.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- juste une précision aussi, comme on est dans du V, il y a pas mal d'incertitudes dans le dossier. Néanmoins, sauf erreur, il n'y a pas d'étude prévue pour les lever, donc on est bien d'accord que cela va être un V avec incertitude, mais sans demande de résultat complémentaire du descriptif.

M. COCHAT, Président.- Peut-être qu'on peut reparler de l'étude PASS, qui est importante pour le vote de l'accès précoce. Peut-être que le chef de projet peut nous redonner les éléments qui seront inclus dans PASS.

Un chef de projet pour la HAS.- Pour l'étude PASS, le rapport est attendu pour 2029 pour le suivi de la tolérance, et en particulier avec un focus sur les risques de thrombose.

M. COCHAT, Président.- C'est plus la tolérance que l'efficacité.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est PASS oui, sur registre existant effectivement, et dans la population modérée concernée par cette indication, sans inhibiteur.

M. COCHAT, Président.- Petites incertitudes sur le plan de développement. Par ailleurs, je vous rappelle que le cadre de l'accès précoce est un peu différent, puisque ce sont ceux qui présentent des difficultés d'accès vasculaire uniquement. On repasse au vote. Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Pour : 17

Contre : 0

Abstention : 2

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y a 17 voix favorables et 2 abstentions.

M. COCHAT, Président.- C'est vrai que sur une indication qui n'est pas exactement la même, certes, mais le V en droit commun, et l'autorisation d'accès précoce seront un peu difficiles à argumenter, mais on verra. OK. Merci. J'ai voté accès précoce, donc j'assume.

Index

Nous vous signalons que nous n'avons pu vérifier l'exactitude des termes suivants :

consignes scientifiques.....19 FAB 7