



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 30 août 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. HEMGENIX - Audition – Inscription (CT)

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer à HEMGENIX. Nous faisons entrer le laboratoire.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

(Nadia Bahmad, Yves Gruel et Sandra Le Quellec rejoignent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames de BEHRING. Désolés pour le retard. Comme vous l'avez vu, nous avons pris un peu de retard ce matin. Nous allons discuter de HEMGENIX, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez quinze minutes précises de présentation, puis dix minutes d'échanges avec la commission.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous recevez le laboratoire BEHRING dans le cadre de l'audition suite à l'avis de la commission adopté le 7 juin dernier dans le cadre de la demande d'inscription de la spécialité HEMGENIX. Je fais quelques brefs rappels. HEMGENIX est la première thérapie génique indiquée dans la prise en charge de l'hémophilie B. L'indication de l'AMM plus précise est le traitement de l'hémophilie B sévère et modérément sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX.

Pour rappel, ce médicament a obtenu une AMM conditionnelle en février 2023. Elle est conditionnée notamment au dépôt des données à 5 ans des deux principales études de phase 2 et 3 que vous aviez évaluées.

Les conclusions de la CT du 7 juin dernier ont été un SMR important dans l'indication de l'AMM, avec la reconnaissance d'un ISP et une ASMR IV par rapport à la prophylaxie par concentrés de facteur IX.

Je fais un bref rappel de l'argumentaire de l'ASMR pour que vous ayez un peu en tête les éléments qui ont été discutés. Vous avez attribué une ASMR IV compte tenu :

- des données cliniques démontrant l'efficacité de HEMGENIX notamment sa supériorité par rapport à une prophylaxie conventionnelle continue par facteur IX à 18 mois post-traitement en matière de taux de saignement annualisé et de niveaux d'activité du facteur IX endogène dans une étude de phase 3 ayant inclus 54 patients ;
- des données exploratoires suggérant le maintien de cette efficacité à 2 ans dans l'étude pivot, avec l'absence de recours à une prophylaxie par facteur IX pour 96 % des patients, mais également le maintien suggéré dans une étude de phase 2 non comparative à 3 ans pour 3 patients ;
- du besoin médical partiellement couvert ;

mais au regard des nombreuses incertitudes portant notamment sur :

- le caractère non optimal de la démonstration de la supériorité versus la prophylaxie par facteur IX ;

- le maintien de l'efficacité à long terme avec un faible recul de maximum 3 ans pour 3 patients ;
- les incertitudes sur la tolérance à long terme, notamment sur le risque potentiel de cancer lié à l'intégration du vecteur, et en particulier de carcinome hépatocellulaire.

Voilà les rappels que je souhaitais vous faire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. La parole est à vous.

Mme BAHMAD.- Merci. Messieurs le Président et les Vice-Présidents, Mesdames et Messieurs les membres de la commission, pour cette audition relative à l'évaluation de la première thérapie génique indiquée dans le traitement de l'hémophilie B, HEMGENIX, sont présents pour le laboratoire CSL BEHRING le Docteur Sandra Le Quellec, Directrice médicale européenne et moi-même, Nadia Bahmad, Directrice accès au marché. Nous sommes accompagnées pour cette audition par le Professeur Yves Gruel, Professeur émérite des universités en hématologie et membre du conseil scientifique de la filière MHEMO, dont les principaux liens d'intérêt figurent sur la diapositive à l'écran.

L'objectif de cette audition est de revenir sur l'ASMR octroyée par la commission. À ce titre, nous sollicitons une ASMR modérée pour HEMGENIX par rapport à la prophylaxie par concentrés de facteur IX sur la base de trois arguments qui seront développés au cours de la présentation.

Le premier argument est la robustesse méthodologique de l'étude pivot HOPE-B. Le second est la quantité d'effet jugée cliniquement pertinente observée dans cette étude, et pour finir, le bénéfice important apporté par HEMGENIX dans la prise en charge des patients atteints d'hémophilie B. Je passe immédiatement la parole au Docteur Le Quellec.

Mme le Dr LE QUELLEC.- Vous le savez, l'hémophilie B est une maladie rare avec une incidence de 1 pour 30 000 naissances et en ce sens, elle est 5 à 6 fois moins fréquente qu'un autre type d'hémophilie qui est l'hémophilie A. Les patients atteints d'hémophilie B saignent parce qu'ils ont un déficit en facteur IX de la coagulation. Aujourd'hui, chez ces patients, le besoin médical est partiellement couvert, avec le seul type de traitement qui existe à l'heure actuelle, à savoir les concentrés de facteur IX, et ce qu'ils soient à demie-vie standard ou à demie-vie prolongée.

Les facteurs de coagulation sont fabriqués par le foie et la synthèse du facteur IX est assurée par un type cellulaire en particulier, les hépatocytes, contrairement au facteur VIII, qui est produit dans le foie aussi, mais par des cellules vasculaires épithéliales. Pourquoi est-ce important d'avoir cette notion ? C'est important quand on s'intéresse à la façon dont fonctionnent les thérapies géniques de l'hémophilie et notamment HEMGENIX.

Comment fonctionne HEMGENIX ? C'est un vecteur recombinant d'origine virale qui contient une capside, une enveloppe d'AAV de type 5, ce qui va permettre de cibler préférentiellement le foie et notamment les hépatocytes, c'est-à-dire les cellules qui servent naturellement à fabriquer du facteur IX. À l'intérieur de cette capside AAV5, il y a un transgène, c'est-à-dire un code qui va permettre l'expression d'un facteur IX dit hyperactif, qui est le facteur IX Padua.

Suite à une seule injection intraveineuse, HEMGENIX, AAV de type 5, va venir se localiser au niveau du foie et va rentrer à l'intérieur des hépatocytes et de leur noyau pour pouvoir libérer le transgène. Le transgène va donc persister sous forme épisomale, c'est-à-dire à côté de l'ADN, et à ce moment-là, les hépatocytes vont commencer à faire ce qu'ils savent faire, c'est-à-dire synthétiser du facteur IX et le sécréter dans la circulation sanguine. Ainsi, l'activité plasmatique du facteur IX est augmentée de façon endogène et stable et de même, le patient présente une amélioration de sa capacité de coagulation sur le long terme.

À l'instant t, voici le recul que nous avons sur HEMGENIX en termes d'efficacité et de sécurité. Ce sont au total 67 patients qui ont été traités par HEMGENIX ou son précurseur, AMT-060. AMT-060, c'est un vecteur qui est équivalent à HEMGENIX. Il ne diffère que par deux nucléotides. Il permettait la synthèse endogène de facteur IX de type sauvage, c'est-à-dire le facteur IX que nous produisons normalement, à la place du facteur IX hypercoagulant. Pour les 10 patients qui ont été inclus et traités par AMT-060 en phase 1-2, ils ont tous atteint 7 ans post-traitement à l'heure actuelle.

Pour la phase 2 b et la phase 3, les données à 3 ans et 2 ans ont été publiées et les données à 4 et 3 ans respectivement sont en train d'être analysées et montrent une stabilité des résultats, tant sur le plan clinique que biologique. Si l'on se concentre particulièrement sur l'étude pivot de phase 3 HOPE-B, quels sont les points clés méthodologiques ?

L'objectif était de démontrer la non-infériorité en critère principal, mais aussi la supériorité, en critère secondaire hiérarchisé, de l'efficacité clinique de HEMGENIX par rapport à un traitement prophylactique bien conduit. Pour cela, il a été mesuré le taux annualisé d'hémorragie, dont l'acronyme est TAH, sur une période de 52 semaines où l'expression de facteur IX était stable après traitement par HEMGENIX, donc s'étendant entre le 7^e et le 18^e mois, par rapport au taux annualisé d'hémorragie pendant la période d'initiation, qui a duré plus de 6 mois.

Pendant cette période d'initiation, les patients ont reçu une prophylaxie. Quelle prophylaxie ont-ils reçue ? Il faut savoir que seuls les patients qui étaient déjà traités par prophylaxie de facteur IX ont pu être recrutés et inclus dans cette étude.

Pendant la période d'initiation, ils ont reçu leur prophylaxie habituelle, normalement optimisée, tel le standard of care pour eux, et donc la même prophylaxie en termes de dose, de fréquence et de produit qu'ils avaient.

Ensuite, se sont 54 patients qui ont reçu une administration unique de HEMGENIX et ils ont été suivis régulièrement, une fois par semaine pendant trois mois, puis une fois par mois jusqu'à un an, puis une fois tous les six mois jusqu'à cinq ans. Parmi les autres critères secondaires hiérarchisés, il y avait tous les types de saignement, spontanés et traumatiques, qu'ils aient été traités ou non, ainsi que la mesure de l'activité du facteur IX qui est intimement liée, on le sait, à l'efficacité clinique en hémophilie, et la consommation annuelle en facteur IX.

En conclusion, la méthodologie de HOPE-B est conforme aux guidelines de l'EMA relatives à l'évaluation des nouveaux traitements de l'hémophilie B, mais aussi aux attentes des autorités pour le développement d'une thérapie génique de l'hémophilie.

Je vais tout de suite donner la parole au Professeur Gruel, qui va pouvoir vous présenter les résultats de cette étude HOPE-B.

M. le Dr GRUEL.- Merci et bonjour. Tout d'abord, en termes de résultats, non seulement une non-infériorité, qui était l'objectif principal de l'étude HOPE-B, a été obtenue, mais une supériorité de HEMGENIX sur la prophylaxie par du facteur IX a également été démontré.

Ainsi, comme l'illustre cette diapositive, le taux annualisé d'hémorragie est en effet très significativement réduit, 18 mois en bleu, ou 24 mois en vert, après l'administration de HEMGENIX comparativement à la période préalable sous facteur IX, en gris, et ce quel que soit le type d'accident hémorragique analysé.

De plus, près de deux tiers des patients n'ont présenté aucun accident hémorragique 18 mois après l'injection de HEMGENIX, et ce bénéfice persiste 2 ans après traitement chez 50 % des patients.

Ce bénéfice explique que 96,3 % des patients ont complètement arrêté leur prophylaxie avec du facteur IX et dans tous ces cas, une réduction de la douleur, qui est souvent très présente chez ces malades, a été observée avec une mobilité majorée et une activité physique plus soutenue.

Seuls 2 patients n'ont en fait pas été traités conformément à l'AMM, car l'un n'avait reçu que 10 % de la dose de vecteur prévue en raison d'une réaction allergique, et l'autre avait un titre extrêmement élevé d'anticorps neutralisants antivecteur AAV5. Par conséquent, ces 2 patients ont poursuivi leur prophylaxie, ce qui explique la plus grande part de facteur IX résiduel administré dans les 18-24 mois qui suivent la thérapie génique.

Toutefois, comme vous le notez, cette prescription résiduelle est très faible, égale à moins de 4 % de la quantité totale de facteur IX préalablement administrée aux patients inclus avant l'injection de HEMGENIX.

Le bénéfice clinique de HEMGENIX, supérieur à celui du facteur IX chez ces patients, est parfaitement explicable par la démonstration d'une expression de facteur IX qui reste, dans la majorité des cas, élevée et soutenue durant les 24 mois qui suivent la thérapie génique avec, comme c'est bien montré par cette figure, des taux médians de facteur IX qui sont maintenus entre 25 % et 45 %.

Ainsi, 3 patients sur 4, 2 ans après l'administration de HEMGENIX, ont des taux de facteur IX supérieurs à 25 % et qui sont stables dans le temps. Ce résultat est tout à fait impossible à obtenir avec une prophylaxie conventionnelle avec du facteur IX, même si celle-ci est conduite de façon exigeante et rigoureuse.

Pour l'essentiel, le profil de tolérance de l'étude HOPE-B est favorable, avec certes des événements indésirables fréquents, mais le plus souvent légers et transitoires, et non liés au traitement. Une augmentation des enzymes hépatiques chez 20 % des patients a motivé, dans 9 cas, la prescription d'une corticothérapie, mais cette réaction est beaucoup moins fréquente qu'au décours d'une thérapie génique dans l'hémophilie A, l'hépatocyte étant la cellule qui,

physiologiquement, synthétise du facteur IX, ce qui n'est pas le cas du facteur VIII, comme souligné précédemment par le Docteur Le Quellec.

Enfin, 17 événements indésirables graves ont été rapportés, dont 1 accident ischémique transitoire et 1 carcinome hépatocellulaire diagnostiqué 12 mois après la thérapie génique, mais aucun de ces événements n'a été relié au traitement administré. Ces résultats confirment donc un rapport bénéfice/risque très positif pour HEMGENIX.

Néanmoins, et c'est important, comme souligné par tous les acteurs médicaux impliqués dans le suivi et le traitement de l'hémophilie, mais aussi par des patients eux-mêmes, il est vrai que l'expérience et le recul sur la thérapie génique dans cette pathologie sont très limités. C'est pourquoi la filière nationale des maladies hémorragiques (MHEMO), avec le centre de référence de l'hémophilie et l'Association française de l'hémophilie ont proposé ensemble une prise en charge très structurée des patients qui souhaiteront accéder à cette thérapie génique, après une information préalable rigoureuse du patient et une décision médicale partagée entre le médecin et le patient, mais l'éligibilité de ce dernier à une thérapie génique ne sera validée qu'en RCP nationale incluant des hépatologues.

De plus, l'injection du médicament ne sera effectuée en France que dans cinq centres et une surveillance renforcée sera assurée chez tous les patients après la thérapie génique, notamment sur le plan hépatique, bien qu'en fait, aucun risque grave à ce niveau n'ait été démontré à ce jour.

Je vous remercie beaucoup de votre attention.

Mme BAHMAD.- En conclusion, compte tenu :

- de la qualité de la démonstration de la supériorité de HEMGENIX par rapport à une prophylaxie continue par facteur IX, 18 mois et 24 mois après l'injection dans un contexte de maladie grave et de besoin médical partiellement couvert ;
- des données cliniques qui vous ont été présentées par le Professeur Gruel, soutenant le maintien de cette efficacité et de cette supériorité avec un bénéfice net, en termes de morbidité ;
- du bénéfice apporté aux patients en les libérant du fardeau de la prophylaxie par facteur IX ;
- du profil de tolérance favorable ;
- de l'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins, impact qui a été reconnu par la commission qui a octroyé un intérêt de santé publique pour HEMGENIX ;

Nous sollicitons pour HEMGENIX, cette première thérapie génique qui va apporter une réelle solution innovante pour les patients français, une ASMR modérée, de niveau III, par rapport à la prophylaxie par concentrés de facteur IX conformément à la doctrine de la commission et la définition d'un progrès thérapeutique modéré.

Nous vous remercions pour votre attention et nous sommes disponibles pour toute question.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup notamment pour le respect parfait du temps. Il y a une question de Sylvie Chevret.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Merci pour votre présentation. J'ai deux petites questions concernant l'essai. Tous vos résultats s'appliquent aux malades traités, mais il y a 20 % de l'échantillon qui avait été exclus en lead-in, sans que je n'aie vraiment retrouvé les causes de ces sorties d'étude. C'était ma première question.

Deuxièmement, pourquoi avoir fait ce choix d'attendre six mois pour comptabiliser les événements et calculer le taux de saignement annualisé ?

Mme le Dr LE QUELLEC.- Merci pour cette question. Dans la période de lead-in, en effet, il y a eu 13 participants qui n'ont pas été traités. Il faut savoir que c'était aussi la période de Covid au moment de l'inclusion des participants. Nous avons eu des patients qui ont eu des comorbidités qui pouvaient avoir un impact significatif sur l'efficacité ou la sécurité. C'est pour cela qu'ils ont été en screen failure.

Il y a aussi des patients qui ont retiré leur consentement, tout simplement. Globalement, ce sont les deux raisons qui ont montré ces comorbidités, dont un avis de détection d'une anomalie hépatique qui faisait partie des critères d'exclusion. Ces patients ont pu être exclus, mais ensuite, les 54 patients représentaient bien la population hémophile que l'on peut voir en France. C'est une grosse population qui a été incluse dans le cadre de cette maladie.

Ensuite, pourquoi six mois ? C'est simplement quelque chose de très réglementaire. Il y a eu un changement dans la mesure du critère principal. Simplement, nous n'avions pas de point à 15 mois, donc nous ne pouvions pas évaluer de 3 mois à 15 mois, bien qu'en effet l'activité était stable à partir de 3 mois, mais il n'y avait pas de point de visite à 15 mois. Ils ont donc été obligés, puisque c'était [inaudible - 3:26:22 – audio 1] à l'époque, de décaler de 6 mois à 18 mois. C'est simplement par rapport aux visites.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ai une petite question sur la phase d'initiation. Quelles étaient les modalités exactes de la prophylaxie qui a été faite ?

Mme le Dr LE QUELLEC.- Comme je le disais tout à l'heure, c'était vraiment la prophylaxie habituelle des patients. Ils avaient leur prophylaxie, que ce soit par un traitement à demi-vie standard ou un traitement à demi-vie allongée. Il y avait 55 % des patients qui présentaient des traitements à demi-vie allongée, ce qui est ce qu'on voit en France à l'heure actuelle, même si les choses évoluent maintenant. C'est normal parce que les choses évoluent, mais à l'époque, c'était vraiment ce qu'on voyait. Globalement, ils ont gardé leur prophylaxie habituelle, qui est une prophylaxie censée être bien conduite et censée être optimale par rapport à leur phénotype hémorragique.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ai peut-être mal formulé ma question. Ils avaient, pendant ces six mois, la prophylaxie qu'ils avaient individuellement avant cette phase d'initiation de six mois ?

Mme le Dr LE QUELLEC.- Exactement, il n'y a pas eu de changement de prophylaxie pour eux.

M. le Dr GRUEL.- On voit très bien que la consommation en facteur IX de ces malades est très variable d'un malade à l'autre, ce qui traduit une certaine variabilité aussi que l'on connaît

bien de la symptomatologie hémorragique, qui est plus grande dans l'hémophilie B que dans l'hémophilie A.

Mme le Dr LE QUELLEC.- C'était une prophylaxie en conditions réelles.

M. le Dr GRUEL.- Tout à fait. Cela reflète bien la réalité.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Non, cela veut dire que vous avez été complets. Merci beaucoup pour votre intervention et vos réponses à nos questions. Bonne journée.

(Nadia Bahmad, Yves Gruel et Sandra Le Quellec quittent la séance.)

Un chef de projet, pour la HAS.- Je fais une simple remarque par rapport à la présentation du laboratoire, qui a présenté sur sa diapositive 9 les bénéfices observés pour les patients traités dans cette thérapie génique. En termes d'arrêt de prophylaxie, on est OK avec les 96 % des patients qui l'avaient arrêtée. Néanmoins, il a été souligné le fait qu'il avait été démontré une diminution de la douleur, avec une mobilité plus élevée, une activité physique plus soutenue à l'issue du traitement. C'était pour préciser qu'il n'y a aucune démonstration dans l'étude de ces éléments en termes de capacités physiques ou de douleurs.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je me fais l'avocat du diable, mais peut-être que le délai n'est pas assez long.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je suis factuel.

M. le Pr COCHAT, Président.- Sur un délai aussi court, on peut juger du recours au facteur, mais pas des effets secondaires.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non. Ce que je précisais au Bureau, c'est que l'un des critères qui étaient testés dans la hiérarchie était bien l'activité physique, avec un critère spécifique. La hiérarchie des tests est interrompue car les résultats étaient non significatifs. Ils n'ont pas pu démontrer, à ce terme-là, une supériorité de la thérapie génique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- En relisant les débats, il me semblait que le questionnement majeur qui avait probablement emporté le vote était surtout la sécurité hépatique, avec ce cas de carcinome. Malheureusement, nous ne pourrions pas en savoir plus pour le moment puisque seul le recul permettra de trancher.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tu as raison.

Un chef de projet, pour la HAS.- Par rapport au recul, je voulais préciser que l'AMM conditionnelle est conditionnée aux résultats à 5 ans des deux principales études, qui devraient arriver assez rapidement. C'est attendu pour fin 2025. Nous en saurons plus.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je propose que nous passions au vote. Le Bureau était plutôt favorable au maintien de l'évaluation, c'est-à-dire une ASMR IV, notamment dans le contexte

de cette AMM conditionnelle. Je vous avoue que je suis embêté par la notion d'AMM conditionnelle, mais quand même, sur l'argumentaire du laboratoire sur les données factuelles dont nous venons de parler et que le chef de projet a précisées, je ne serais pas choqué par une ASMR III.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Justement, Sylvie a-t-elle quelques éléments à nous apporter par rapport à cela, sur le plan méthodologique, puisque c'est elle qui l'avait analysé ? Sans discussion, Sylvie, que penses-tu de la notion de supériorité, en particulier dans l'étude HOPE-B ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce qui m'avait frappée à l'époque, c'était le choix du laboratoire, qui était quand même très frileux puisqu'il était parti sur un schéma de non-infériorité. Je vous rappelle qu'il était prêt à accepter une augmentation du taux de saignement de 80 %. J'avais trouvé cela très étrange pour un médicament qu'on se veut quand même curatif, avec un vecteur viral.

J'avais trouvé étonnant de voir qu'ils portaient sur une non-infériorité. Après, sur un plan méthodologique, tout essai de non-infériorité qui prouve la non-infériorité est en droit de tester secondairement la supériorité. Là, il n'y a pas de problème. D'ailleurs, la FDA leur a demandé d'utiliser la population en intention de traiter, ce qu'ils appellent le full analysis set, justement, je pense, du fait de ce changement d'objectif.

Ce qui m'a vraiment gênée, à part cela, puisque c'est un problème de planification, c'est quand même le fait qu'il y avait près de 20 % des malades qui avaient été exclus et je vous rappelle que là, ce sont quand même des comparaisons avant/après. Je ne connais pas suffisamment la variabilité de ces données pour s'assurer qu'on n'a pas sélectionné, sur la base de ce lead-in, une population qui est particulièrement sujette à s'améliorer. Il y a un effet de régression à la moyenne qu'on ne maîtrise pas sans randomisation. Ce sont les limites d'un essai non comparatif. Là, aujourd'hui, ils nous présentent des box-plots sur un suivi plus prolongé alors que vous avez vu que les effectifs ne sont pas tout à fait les mêmes au cours du temps.

Est-ce qu'on a la même chose sur des malades qui reçoivent un facteur IX, conditionnellement au fait qu'il y a des effets secondaires qui me semblent importants ?

La dernière chose que je voulais dire, c'est que sur la variation du taux de saignement annualisé, elle a insisté énormément par rapport à ma question, et cela veut dire qu'ils ne le mesurent que sur un an. Après, on appelle cela annualisé comme si on allait l'appliquer et comme si tous les ans on allait avoir ce bénéfice, ce qui me semble très étonnant, puisque cela veut dire qu'on n'a qu'une seule année et on en tire une conclusion sur toutes les années. « Annualisé », cela sous-entend que chaque année, on va avoir cet effet et en fait, on a juste un an de recul pour l'avoir mesuré.

Le fait d'avoir commencé à 6 mois m'avait gênée aussi parce qu'il est quand même très inhabituel que dans un essai on attende aussi longtemps pour voir le bénéfice du traitement. Cela veut dire quand même que le bénéfice était potentiellement retardé par rapport à la prise de ce traitement. Je me demandais dans quelle mesure ce n'était pas non plus une autre façon de limiter quand même la démonstration.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est le propre de plusieurs thérapies géniques. C'est quand même un effet un peu différé. Par ailleurs, la quantité d'effet au niveau du besoin en facteur IX est très considérable, même s'il y a le problème des 20 patients dont tu parles et sur lequel je suis tout à fait d'accord. Je ne sais pas, moi, je trouve qu'il y a une quantité d'effet qui est énorme.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Sur la quantité d'effet par rapport à l'administration, je trouve dommage qu'ils n'aient pas détaillé le fait que cet effet était retardé dans le temps. C'est quand même une information importante à donner aux malades. Là, vous avez donné une quantité d'effet en faisant abstraction du fait qu'il faut attendre 6 mois. Peut-être que sur les 6 premiers mois, certains malades ont disparu. Je ne suis même pas assurée qu'on avait les données sur les 54, etc.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je ne sais pas si nous sommes en droit d'exiger, dans une maladie comme cela, un résultat tangible sur les 6 premiers mois. C'est une maladie à vie. Je trouve que ce n'est pas un argument colossal, et nous n'avons pas non plus la démonstration d'un effet délétère sur les 6 premiers mois.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Il y en a quand même 20% qui prennent des corticoïdes pendant 2 à 6 mois.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, d'accord, mais si après 6 mois on arrive au résultat qui est présenté, je trouve que c'est quand même extrêmement significatif pour la vie durant des patients. Je suis d'accord, nous n'avons pas la démonstration que c'est la vie durant.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est cela. Je trouve que nous avons quand même un recul qui est limité.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Nous avons peut-être pas mal de réponses fin 2025.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, et ils ont cet essai à 7 ans qu'ils n'ont pas inclus dans le dossier.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On n'est pas en train de dire que ce n'est pas un bon médicament. C'est juste que même par rapport à la remarque de Serge sur les risques notamment oncogènes, j'ai l'impression qu'attendre un an ou deux ans de plus n'est pas si problématique que cela. Il n'a pas eu un SMR insuffisant, il a une ASMR IV. Ce n'est pas non plus si horrible. Si ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Jean-Christophe ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je voulais plaider la qualité de la vie. La qualité de vie d'un hémophile qui a été [inaudible - 3:38:11 – audio 1] avec un vecteur viral doit être certainement bien meilleure que d'être peut-être perfusé.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Les comparaisons qui sont faites sur la qualité de vie ne montrent pas de différence significative. Il n'y a pas de différence démontrée sur la qualité de vie. Tu vois ? Excuse-moi, mais là, c'est dans le dossier, et il n'y a pas de différence.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- D'accord.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je propose que nous votions sur le maintien ou le non-maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y a 14 voix pour le maintien de l'avis et 6 voix contre le maintien.

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela reste une ASMR IV. Très bien.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je fais juste une petite remarque. J'aurais dû le faire avant. C'est juste une information pour la commission. Dans le cadre des observations que nous avons reçues sur l'avis HEMGENIX, ce qui a été validé en Bureau, c'est de préciser dans l'avis cette notion de « modérément sévère », qui est assez inhabituelle dans le libellé d'indication, à savoir de préciser dans l'avis qu'on peut la définir par les patients avec une hémophilie biologiquement modérée, mais avec un phénotype hémorragique sévère.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Nous allons revenir un peu en arrière.

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