



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 juillet 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. ROCTAVIAN 2 X 1013 GÉNOMES VECTEURS/ML (valoctocogène roxaparvovec) (CT-20009) BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED – Examen - Inscription

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bon, on va faire rentrer l'experte.

(Valérie Roussel-Robert rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Madame Roussel Robert. Merci beaucoup de nous avoir rejoints et d'avoir accepté de décaler un peu. On va voir ROCTAVIAN avec vous, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite je vous vous donne la parole ensuite, on a deux rapporteurs internes, Sylvie Chevret et Ariane Mallat.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la spécialité ROCTAVIAN, une demande d'inscription. Il s'agit de la première thérapie génique qui est indiquée dans la prise en charge de l'hémophilie A, dans l'indication précise : « traitement de l'hémophilie A sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII et sans anticorps détectables au virus adéno-associé de serotype 5. » Ce produit a obtenu une AMM conditionnelle centralisée en août 2022, avec un premier renouvellement annuel en cours, puisque le CHMPI a déjà donné une opinion positive en mai dernier, qui devra être validée par la Commission européenne en août.

Dans le cadre de cette demande d'inscription, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique, ainsi qu'un ISP. S'agissant des expertises, Pierre les a déjà évoquées. Dans un premier temps, je vais vous présenter rapidement les données disponibles dans le cadre de ce dossier. A savoir que ce sont les principales données qui ont appuyé l'AMM conditionnelle en août 2022. Nous avons en interne suspendu le dossier pour pouvoir avoir à disposition les données de trois ans de l'étude pivot, qui ont été prises en compte dans le cadre du renouvellement d'AMM.

On dispose à l'heure actuelle d'une étude pivot monobras sur 134 patients, avec un suivi d'au moins trois ans pour l'ensemble des patients, d'une étude de recherche de doses, avec uniquement 7 patients, mais c'est dans cette étude que nous avons le suivi le plus long, avec au moins 6 ans pour tous les patients. Le laboratoire nous a également déposé deux études de comparaison indirecte, l'une versus facteur VIII et l'autre versus emicizumab.

Rapidement, pour les principaux résultats. L'étude pivot était une étude de phase III, monobras, ouverte, qui a inclus 134 patients hémophiles sévères, c'est-à-dire avec un taux de facteur VIII inférieur à 1, qui étaient tous sous prophylaxie par facteurs VIII depuis au moins 12 mois, dont 112 patients qui avaient été inclus précédemment dans une étude observationnelle, l'étude 902 qu'on appellera plus tard la population *rollover*, l'objectif étant de pouvoir conduire des comparaisons intra-patients, dans cette étude pivot, sur la base des résultats récoltés dans cette étude observationnelle.

Le critère de jugement principal était la variation de l'activité du facteur VIII à un an par rapport à l'inclusion. En moyenne, l'augmentation a été de +41,9 unités et la médiane de

+22,9. En notant qu'à l'inclusion, toutes les valeurs avaient été imputées à 1. Mais je laisserai Sylvie Chevret revenir sur les éléments de méthode de cette étude.

S'agissant des critères de jugement secondaire qui étaient hiérarchisés, ils ont uniquement porté sur la population *rollover*, puisqu'il s'agissait de faire des comparaisons intra-patients. En notant qu'à l'inclusion, comme je le disais précédemment, il s'agissait des données qui avaient été recueillies dans le cadre de l'étude observationnelle. Deux critères étaient hiérarchisés. La variation annualisée de facteur VIII exogène à un an. Là, d'après le rapport d'étude, il y a une supériorité. On peut conclure la supériorité de ROCTAVIAN versus facteur VIII, vu que l'on observe une diminution de près de 99 % d'utilisation.

Pour le taux de saignement annualisé dit TSA, pour les saignements traités par facteurs VIII à un an, le rapport conclut également à une supériorité, en notant qu'on avait 4,83 saignements par an avant inclusion versus un peu moins de 0,8 dans le cadre de l'étude. Là encore, je laisserai Sylvie revenir, vu qu'a priori, les limites de l'étude font que l'on ne peut pas retenir cette allégation de supériorité.

La qualité de vie a également été évaluée, mais à titre exploratoire, donc je n'en dirai pas un mot ici.

S'agissant de la tolérance, le profil est marqué par une toxicité hépatique. Ariane Mallat reviendra dessus plus en détail, en notant que plus de 90 % des patients ont eu une augmentation des transaminases. Pour les risques potentiels identifiés, c'est le risque de malignité et le risque thrombogène.

Ce qui est intéressant, c'est de regarder rapidement les données à plus long terme, vu que l'on dispose de données à trois ans. Il y a globalement des données qui montrent une baisse de l'activité et de l'effet du traitement. Nous observons notamment à trois ans une variation médiane de l'activité du facteur VIII, qui est de 8,25 versus 24 à un an. Pour le taux de TSA moyen, il semble rester relativement stable à trois ans. Et d'autres critères intéressants, à noter qu'à trois ans, 5,7 % des patients avaient repris une prophylaxie conventionnelle. Si on regarde également le taux de patients sans aucun saignement, il était de 32 % à l'inclusion versus 60,7 % à trois ans. Si l'on regarde les patients avec un niveau d'activité de facteur VIII inférieur à 5, là encore, il a augmenté, atteignant 34,3 % à trois ans.

Rapidement, sur l'étude de recherche de doses, il y avait 7 patients. A 6 ans en post-administration, un patient était revenu à une prophylaxie.

S'agissant des comparaisons indirectes, je laisserai Sylvie également les commenter. Vous avez reçu son rapport. Dans la comparaison versus HEMLIBRA, on note qu'il n'y a pas eu de différence mise en évidence sur critères de jugement principal qui étaient les saignements traités.

Pour la comparaison indirecte versus facteur VIII, les résultats sont en faveur de ROCTAVIAN, mais il y a encore des limites à la méthode qui ne permettent pas son interprétation.

Je propose de laisser la parole au Docteur Roussel-Robert.

Mme ROUSSEL-ROBERT.- Bonjour. L'hémophilie A, c'est un déficit constitutionnel en Facteur VIII, de transmissions récessives liées à l'X. Sa prévalence est de 1 pour 5 000 garçons. L'hémophile A sévère, est définie par un taux de facteur VIII inférieur à 1 %. L'hémophilie A modérée pour des taux de facteur VIII entre 1 et 5 et l'hémophilie A mineure entre 5 et 40. C'est la seule maladie hémorragique pour laquelle il existe une corrélation mathématique entre le taux de facteur VIII et le risque hémorragique.

Les hémophiles sévères saignent spontanément, les hémophiles modérés saignent pour des minimales traumatismes, et les hémophiles mineurs pour des traumatismes majeurs ou de la chirurgie. Les manifestations hémorragiques principales sont les hémarthroses et les hématomes, et la répétition des hémarthroses au niveau des articulations entraîne une destruction responsable d'une arthropathie, associée à des douleurs chroniques importantes, un handicap moteur et une altération de la qualité de vie.

Le risque d'hémorragie intra-cérébrale est 10 à 20 fois supérieur à celui de la population générale, avec un fort risque de récurrence et de décès. L'absence de thérapie, quelle que soit la sévérité, engage bien sûr le pronostic vital. L'espérance de vie des patients hémophiles ces dernières années, s'est rapprochée de l'espérance de vie de la population générale, sauf pour les patients hémophiles sévères ou persistent un surrisque.

En Europe, depuis les années 2000, la mortalité par VIH a diminué. La mortalité par hépatocarcinome a augmenté du fait des contaminations anciennes par le VHC. Par contre, la mortalité par hémorragie, qui correspond à un tiers des causes de décès, est restée stable, notamment le risque d'hémorragie intracérébrale.

Dans le réseau national de suivi, sont répertoriés 243 patients hémophiles A, 2 131 patients hémophiles A sévère, dont 1 533 patients adultes.

Comment sont traités ces patients ? Soit à la demande par injection intraveineuse de concentré de facteur VIII, soit en traitement prophylactique, et il existe une recommandation actuellement pour que les hémophiles sévères soient traités par prophylaxie, afin d'éviter la survenue d'hémarthroses et d'éviter les saignements graves. Cette prophylaxie peut être réalisée soit par injection intraveineuse de concentré de facteurs VIII, souvent plurihebdomadaires. Vous avez ici la cinétique. Cette pratique et ces traitements sont adaptés à la clinique et/ou au taux résiduel obtenu juste avant réinjection.

Depuis 2020, cette prophylaxie peut être réalisée par emicizumab, qui est un anticorps monoclonal antifacteurs IX facteur X, qui est un mimétique du facteur VIII, et qui permet d'obtenir une coagulation stable, équivalente à celle observée en cas d'hémophilie mineure. On estime autour de 15 % Les injections d'emicizumab sont faites par voie sous-cutanée. Bien sûr, en cas de chirurgie ou de saignement, ces deux traitements nécessitent des injections complémentaires de concentré de facteurs VIII.

Bien qu'il y ait eu un énorme progrès sur le plan fonctionnel et de la qualité de vie des patients hémophiles, vous voyez qu'avec les concentrés de facteurs VIII, il y a 30 % des patients qui ne saignent plus, et que sous emicizumab, il y a entre 60 et 80 % des patients qui ne saignent

plus, sûrement un peu moins dans la population âgée. C'est ce qu'on voit en pratique, et notamment ceux qui ont des arthropathies déjà très évoluées.

La couverture du besoin est pour l'instant mieux qu'avant, mais elle est encore insatisfaisante. On sait que pour prévenir les saignements articulaires, il faut que le facteur VIII reste au-dessus de 12 ou 15 %. Maintenant que les patients sont moins handicapés, c'est vrai qu'ils sont plus dans les villes, ils vont travailler, ils pratiquent du sport. On sait que dans les situations sportives notamment, souvent, il faut des taux de facteur un peu plus élevés. En situation chirurgicale ou de fort traumatisme, bien sûr, là aussi. Ce qu'on ne sait pas faire pour l'instant avec les traitements actuels, c'est guérir l'hémophilie.

Là, je vais reparler des deux études, et notamment de l'étude 301. Ont été inclus des patients avec des taux de facteur VIII inférieurs ou égal à 1 %, des hémophiles sévères et peut-être une petite proportion d'hémophiles modérés, mais cliniquement sévères, puisque tous étaient sous prophylaxie. C'est une population jeune, un âge médian de 30 ans. Simplement 10 % de la population incluse à plus de 50 ans, contre 28 % dans le réseau France COAG. C'est une population qui a peu d'arthropathies. En comparaison, nous avons fait une petite étude chez des patients qui étaient sous traitement par emicizumab, vous voyez un âge moyen de 47 ans, et plus de 97 % des patients avaient au moins une articulation atteinte.

Tous les patients VIH+ ont été exclus de l'analyse. Ils en ont gardé deux en faisant des sous-groupes, mais l'inclusion après a été terminée. Les patients avec des antécédents de thromboembolies ou porteurs de thrombophilie ont régulièrement été exclus.

La comparaison se fait donc par rapport à la prophylaxie par facteurs VIII.

Pour ce qui est du critère de jugement principal, c'est un critère objectif puisque la variation du taux de facteur VIII est corrélée à la clinique en cas d'hémophilie.

Pour les critères de jugement secondaire, ce sont les critères habituellement utilisés dans les études de traitement mais qui restent avec une part de subjectivité, puisque l'identification et la déclaration par les patients peut quelquefois porter à caution. Il y a des patients qui ont une arthropathie, des douleurs. La distinction entre saignement et une douleur arthrosique n'est pas toujours aussi évidente. Mais le fait de prendre le taux de saignement annualisé traité est le plus objectif par rapport à ce qui peut être subjectif.

Maintenant, ce qu'on peut venir à discuter, c'est la définition de l'échec. Qu'attend-on d'une thérapie génique ? Attend-on que les patients soient guéris, c'est-à-dire un taux de facteur VIII au-delà de 40 % ? Attend-on que le patient ait un bénéfice sur ses articulations en permanence, c'est-à-dire un taux de factorite au moins à 15 % ? Ou attend-on que le taux de facteur VIII soit supérieur à 5 %, c'est-à-dire pour les hémophiles sévères, un taux qui permet d'éviter les saignements infracliniques au niveau des articulations.

La définition de l'échec aussi vis-à-vis de la prophylaxie, qu'est-ce qu'un échec ? Une prophylaxie que l'on ne reprend pas obligatoirement pour des saignements intra-articulaires n'est-ce pas un échec ? Un saignement augmenté sans qu'on prenne une prophylaxie n'est-il pas un échec ?

Si l'on regarde en effet les résultats qu'a présentés la cheffe de projet. Oui, il y a une augmentation rapide et significative du taux moyen de facteurs VIII en effet, pour la cohorte globale. On a une phase de décroissance qui est tout d'abord de 50 %, puis qui va en s'aplatissant. Mais pour l'instant cela préjuge d'une action temporaire de cette thérapeutique. Nous n'avons pas d'idées sur la durée.

Il est montré aussi que le taux moyen de facteur VIII est plus élevé pour les patients dans l'étude de soins que dans l'étude 301, sans que l'on ait vraiment d'explication. La durée de traitement pourrait être potentiellement un peu plus longue dans l'étude 201 que dans l'étude 301.

Enfin, on observe une grande variabilité des taux de facteur VIII, avec des taux qui vont de 0 à 410 % pour certains patients, sans qu'on ait de facteur prédictif. Si en effet plus de 88 % des patients ont plus de 5 % à la première année, il y a tout de même 12 % des patients qui sont considérés en échec biologique. A trois ans, 33 % de ces patients sont en échec biologique.

Oui, il y a une amélioration pour 64 % des patients au niveau du taux de saignement annualisé qui persiste à trois ans, mais avec moins de patients avec un taux de saignement annualisé qu'avec une diminution simple. Un an, on dit qu'il n'y a pas d'échec clinique. Il y a tout de même 10 % des patients qui ont un taux de saignement annualisé qui se majore, dont deux qui avaient un taux de facteur VIII inférieur à 5 %. Mais comme ils n'ont pas fait de prophylaxie, on ne les a pas mis en échec, alors que c'étaient des patients qui saignaient.

Globalement, sur toute la cohorte, il y a une amélioration, effectivement. Mais après, quand on le prend au niveau individuel, on est très gêné par cette absence de facteur prédictif, de la réponse initiale et, après, de la variabilité du taux de facteur VIII.

Les principaux événements indésirables, c'est d'une part une réaction à l'injection, mais qui a été jugulée par l'adaptation du taux de perfusion et tous les patients ont reçu leurs doses complètes. Surtout, en effet, l'élévation des transaminases, qui semble, dans d'autres études, préjuger d'une élimination potentielle du transgène. C'est pour cela qu'il y a intervention. 90 % des patients, principalement la première année, ont eu une élévation des transaminases, et 79 % des patients ont été traités par corticoïdes avec un temps assez long, 33 semaines, dont certains ont développé des événements indésirables à ces corticoïdes.

La gestion de la corticothérapie et de la prise en charge a été amendée tout au long de l'étude. C'est vrai qu'on reste un peu en attente pour savoir quel est le meilleur traitement. Faut-il les mettre sous prophylaxie ou ne pas les mettre sous prophylaxie et suivre les recommandations du RCP ? Il y a d'ailleurs une étude en cours à ce propos, dont nous n'avons pas les résultats.

Tous les patients ont développé des anticorps anti-AAV5, ce qui laisse préjuger qu'actuellement, ils ne pourraient pas avoir de deuxième injection. Ce sera confirmé dans l'avenir. Aucun n'a développé d'anticorps anti-facteurs VIII. Il n'y a eu aucun épisode d'événements thrombo-emboliques, mais la population avait été un peu sélectionnée. On est sur des gens jeunes. Il y a tout de même 11 % des patients qui ont un taux de facteur VIII à plus de 150 %, dont deux à 410 % et un qui a été mis sous aspirine et Lovenox. Il n'y a pas eu

de cas de cancers reliés au ROCTAVIAN. Il y a eu un cas de cancer de la prostate dans l'étude 201 et un cas de LAL B dans l'étude 301.

Quels sont les risques qui ne sont pas tout à fait définis ? À mon sens, le risque vasculaire n'est pas connu dans une population qui serait potentiellement plus âgée. Non plus, ne sont pas définis, mais on va voir avec l'expert hépatique ce qu'elle en pense, l'aggravation potentielle d'une atteinte hépatique mineure. Actuellement, il y a un cas de *NASH* qui est en cours d'exploration ; la tolérance des patients VIH+, sur les deux patients qui ont été inclus, il n'y a pas eu de signal particulier, mais il n'y a eu que deux patients. Après, les inclusions ont été terminées. Le risque d'intégration à long terme, c'est toujours le risque. On sait qu'il y a une minime intégration dans les cellules au niveau de l'ADN, mais quel sera-t-il à plus long terme et quel sera le risque de cancer ?

L'impact sur la morbi-mortalité, actuellement, n'est pas connu. L'impact sur l'organisation des soins, c'est sûr que la première, voire la deuxième année, il va y avoir une augmentation du nombre de bilans, de consultations, de prise en charge. On espère que pour les patients répondeurs, il y aura une amélioration effectivement du taux de saignement annualisé, et une diminution de l'utilisation de facteur VIII au moins pour les patients qui sont encore sous prophylaxie par facteurs VIII. L'impact sur la qualité de vie sera confirmé sur les années futures.

Quelle est la place de ce médicament ? Dans le FCN, ce sont les patients hémophiles A sévères, sans inhibiteurs, sans anticorps anti-AV5, sous préjugé du traitement à la demande ou prophylactique. Dans les deux études, ce sont des patients qui étaient sous traitement par prophylaxie en majorité. On peut se poser la question actuellement de réserver potentiellement ce traitement à des patients qui seraient en échec de prophylaxie, peut-être, vu les inconnus qui restent encore, ou chez les patients à risque hémorragique majeur qui ne seraient pas couverts sur la prophylaxie classique. La population cible des hémophiles A sévères, adultes, sans inhibiteur, sans anticorps anti-AV5, sans atteinte hépatique significative, sans contre-indication aux corticoïdes, adhérents au suivi, il y a eu deux perdus de vue pendant l'étude, ayant compris un potentiel échec, le caractère potentiellement temporel, la nécessité d'un suivi à long terme, y compris en cas d'échec, et l'inconnu face à une prochaine thérapie génique, enfin, le risque non défini de cancer.

Pour les recommandations particulières, il y a déjà une évaluation hépatique qui est préconisée normalement avant traitement. Je pense qu'il faut qu'il y ait aussi une évaluation cardiovasculaire, notamment potentiellement chez les sujets plus âgés, et une évaluation infectieuse au regard du traitement par VIH et des thérapeutiques qui peuvent y être associées.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Je viens de découvrir que « HAS' veut dire aussi Hémophilie A sévère. Merci. On va passer la parole à Ariane Mallat, ensuite à Sylvie Chevret.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Merci. Il m'a été demandé d'évaluer plus particulièrement la tolérance hépatique de ROCTAVIAN. Beaucoup de choses ont été dites par Madame Roussel-Robert. Je vais revenir sur quelques points. D'abord, pour ce qui concerne

les études précliniques avec la thérapie génique, rappeler qu'un certain nombre d'études expérimentales récentes suggèrent que les adénovirus associés recombinants peuvent être associés à long terme à l'intégration du vecteur à proximité de gènes régulateurs de la prolifération. Cela a été montré, notamment chez le chien, dans une étude avec un recul de dix ans. C'est un élément important.

Deuxièmement, pour ROCTAVIAN comme cela a été dit par Madame Roussel-Robert, il a été montré une intégration du vecteur à faible fréquence dans le génome hépatocytaire, à la fois dans les études précliniques, mais également dans cinq biopsies hépatiques qui ont été faites chez les volontaires pour la biopsie hépatique dans le cadre des essais. Certes, c'est une intégration à faible fréquence. Certes, il n'a pas été retrouvé des sites d'intégration communs, mais c'est quelque chose, par exemple, avec ce que l'on a vu pour [REDACTED] il y a quelque temps.

Pour ce qui concerne l'hépatotoxicité de ROCTAVIAN, c'est-à-dire les élévations de transaminases qui ont été constatées, effectivement, comme l'a dit Madame Roussel-Robert, les élévations de transaminases sont très fréquentes chez 90 % des patients qui ont été inclus environ.

Je voudrais insister sur le fait que l'analyse de ces données est rendue très difficile par les amendements successifs qu'il y a eu dans l'étude pivot, notamment. Il y a un seuil de définition de l'élévation de transaminases en tant qu'effet indésirable particulier, qui est devenu de plus en plus stringent jusqu'à considérer une élévation de transaminases supérieure à 1,5 fois *baseline*. C'est-à-dire que cela peut être théoriquement encore des transaminases normales, comme une indication à la corticothérapie, et également comme un événement qui doit être relevé. Cela ne correspond pas du tout à ce qu'en hépatologie, on considère comme de l'hépatotoxicité. C'est un peu gênant, d'autant plus qu'il y a cette variation dans les seuils de définition.

Étant donné ces éléments, comme l'a dit Madame Roussel-Robert, 70 % des patients ont reçu une corticothérapie d'une durée inhabituellement prolongée, puisque comme je vous l'ai mis dans mon rapport, la durée médiane de la corticothérapie est de 230 jours, avec des extrêmes de 22 à 841 jours, ce qui est absolument énorme pour des élévations de transaminases qui sont, dans la très grande majorité des cas, tout à fait minimes.

Il y a eu 13 occurrences sur 11 patients d'élévation de transaminases de grade 3, avec deux hospitalisations de courte durée. Ces élévations de transaminases de grade 3 ont été résolues sous corticoïdes. Puis, il n'y a aucune élévation de transaminase de grade 4 ou 5 ni d'atteinte hépatique correspondant à la loi de Hy.

Je voudrais revenir sur un autre point qui est celui de la tumorigénèse éventuelle, qui peut être associée à ROCTAVIAN. Il n'y a aucun cas de tumeur hépatique à trois ans, mais sur des données très incomplètes. J'ai été un peu surprise qu'il n'y ait pas de suivi géographique du foie prévu dans le protocole initialement. Ce suivi échographique n'est apparu qu'au moment de l'amendement numéro 7 du protocole, c'est-à-dire en 2020. C'est ce qui fait qu'on a des données incomplètes avec uniquement 91 patients sur 134 qui ont été explorés par l'échographie hépatique.

Pour ce qui concerne l'hépatotoxicité de ROCTAVIAN, vous l'avez compris, ce sont des élévations transaminases très minimales qui, pour un hépatologue, ne correspondent pas à une définition d'hépatotoxicité dans leur grande majorité, mais qui sont plutôt des élévations transaminases qui ont été prises en compte et traitées par corticothérapie en raison de la notion d'une diminution de l'élévation du transgène, en cas d'élévation de transaminases.

Le risque d'hépatotoxicité est bien identifié dans le dossier. Il y a un protocole de corticothérapie, corticothérapie curative d'une durée minimale de huit semaines qui est bien définie également dans le dossier. Il y a des informations pour les patients. Sur ce plan il n'y a pas de réserve particulière à faire, si ce n'est que le protocole de corticothérapie, comme l'a dit Madame Roussel-Robert, n'est pas encore parfaitement défini. On est entre une corticothérapie curative telle qu'elle est proposée actuellement dans le RCP ou prophylactique telle qu'elle est à l'étude dans un protocole actuellement en cours.

Je voudrais surtout revenir sur la question du risque de génotoxicité et de tumorigénèse hépatique, puisque j'ai été frappée par le fait que dans le *draft* de RCP, le dernier qui a été soumis tout à fait récemment, il n'est pas prévu de surveillance échographique du foie. Cela ne me paraît pas raisonnable dans la mesure où, comme on l'a vu, il y a une interaction du vecteur dans le génome, même si c'est à faible fréquence. Ce sont des patients qui, pour l'ancienne génération, ont souvent été exposés au risque d'hépatite C. Ils peuvent avoir développé des *NASH*, ou avoir d'autres facteurs de comorbidité hépatiques.

Par analogie avec ce que la commission avait discuté pour [REDACTED], qui est par ailleurs une thérapie génique utilisant le même vecteur, un AAV de sérotype 5, il me semble indispensable de recommander la surveillance échographique du foie, chez tous les patients qui recevront cette thérapie génique et une surveillance qui puisse être efficace pour le dépistage d'un éventuel carcinome hépatocellulaire, c'est-à-dire une surveillance semestrielle et non pas annuelle, comme elle a été implémentée dans le protocole.

J'en ai terminé.

M. Le Pr COCHAT, Président. - OK. Merci Sylvie Chevret.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je vais aller vite sur l'essai lui-même, je voulais revenir sur quelques points de discussion, notamment avec l'expert. La première sur le critère de jugement principal qui est biologique. Il a tout de même conduit le laboratoire à dire que son essai monobras, non comparatif, en ouvert, était une phase III. Vous avez dit qu'il était corrélé à la clinique, notamment au taux de saignement annualisé, mais j'ai trouvé une publication qui dit que c'était un mauvais facteur de substitution, c'est-à-dire qu'il ne permettait pas de prédire l'efficacité d'un traitement. Je voulais votre avis sur ce critère.

La deuxième chose, c'est que c'est une population, comme vous l'avez dit, qui était très hétérogène en termes de risques de base de saignement. On vous a dit que c'était une population jeune, mais c'est tout de même hétérogène, je pense, en termes d'âge, même si elle est moins grave ou moins avancée dans sa pathologie que dans la vie réelle. Je me suis demandé si le choix de cette variation, indépendamment de tout ton contexte d'exposition à un saignement, avait tout de même un sens.

La deuxième chose, c'est que sur un plan de la méthode proprement dite, ils ont fait une comparaison avant et après. C'est ce qu'ils disent. A mon avis, c'est pourquoi il parle d'une phase III, qui est intra-patients, en sachant qu'il y a une grande perte de variabilité, et elle est double. D'abord, sur les valeurs initiales, parce qu'ils n'ont pas pris la valeur du patient. Ils l'ont mis à 1 systématiquement pour tout le monde. Ce qui fait que ce qu'ils appellent une variation, c'est juste une moyenne. La variation moyenne qu'ils vous donnent, c'est juste la moyenne observée à la semaine 52, à laquelle ils ont soustrait la valeur. Cela aurait été plus simple de dire que l'on faisait un test de comparaison moyenne à 1 plutôt qu'à zéro. Il y a donc une perte de variabilité sur les valeurs initiales.

Il y a aussi une perte de variabilité à la semaine 52, puisqu'à la semaine 52, ce qu'ils utilisent comme mesure, c'est la médiane des valeurs observées sur quatre semaines pour chaque patient entre la semaine 49 et la semaine 52. C'est pour le critère de jugement principal.

Sur l'analyse des données à trois ans, ils vont faire la même chose, mais cette fois-ci, en prenant la valeur médiane du taux de facteur VIII observé chez les patients sur une période de six semaines allant de la semaine 154 à 159. Quelque part, ils se sont mis dans des conditions un peu plus favorables puisqu'ils ont diminué les sources de variabilité sur ce critère. D'autant plus qu'on a vu tout de même qu'il y avait une diminution de l'effet au cours du temps. Ça a pu contribuer aussi à augmenter la significativité de leurs résultats.

Sans compter le fait qu'il y a des données manquantes qui ont été imputées sans que, et là, c'est vraiment une réflexion que j'ai sur beaucoup de dossiers où il n'y a jamais de description du nombre de données manquantes. J'attire votre attention sur le fait que toutes ces analyses reposent sur des hypothèses sous-jacentes à ces données manquantes. C'est d'autant plus compliqué de penser que c'est plus ou moins robuste à ces hypothèses, quand on n'a pas le volume concerné par ces hypothèses, par ces données manquantes.

Enfin, sur l'essai, pour finir la dernière chose que je voulais dire, c'est qu'il y avait de nombreuses analyses. Vous l'avez dit, en sous-groupe, avec des populations différentes. Il y a cinq populations qui ont été décrites, analysées de façon séparée puis regroupées et beaucoup d'amendements aussi en cours d'étude. Je vais m'arrêter sur l'essai.

La deuxième chose, c'était les comparaisons indirectes, c'est ce qui vous intéressait le plus. Il y en a deux types. La première c'est contre les facteurs VIII exogènes et là, ils ont utilisé les données de leur propre cohorte, la cohorte 270 902. Je vous rappelle que la grande majorité des malades inclus dans l'essai provenaient de cette cohorte. Ils ont utilisé comme base de contrôle. Les données de la cohorte, en enlevant tout de même bien sûr les 112 sujets qui avaient été inclus dans l'essai.

Ils écrivent quelque part qu'on est sûr que les populations soient les mêmes. Je pense que ce n'est pas tout à fait vrai, d'ailleurs. Ils ne conservent que 73 des 182 éligibles. Cela veut dire que tout de même, ils ont exclu 60 % des données des malades de cette cohorte qui étaient soit positifs pour l'adénovirus ou le VIH, qui avaient un suivi insuffisant, ou des données manquantes sur le poids, la taille ou les saignements. Tout cela pour dire qu'ils ont tout de même été obligés de prendre en compte les différences qui existaient entre les deux groupes traités et non traités.

Comme ils avaient les données individuelles, ils ont fait de la pondération inverse sur le score de propension, en visant en premier lieu à estimer l'effet du traitement chez les traités, c'est-à-dire chez ceux qui ont reçu ce traitement génétique par rapport à ce qu'ils seraient devenus s'ils n'avaient reçu que du facteur VIII.

Je ne vais pas aller plus loin parce qu'ils montent après pondération, en ayant pris en compte comme facteur de confusion potentielle un nombre important de variables : l'âge, l'indice de masse corporelle, je ne vois pas trop pourquoi d'ailleurs, la région, le nombre d'articulations à problème, le taux de saignement annualisé, le taux d'utilisation du facteur VIII et le type de concentré utilisé à demi-vie longue ou courte. Notamment, il y a des différences qui persistent sur ce taux annualisé de saignement et de facteur VIII avant le début du traitement, ce qui me semble problématique.

La deuxième limite que je trouve majeure pour interpréter ces résultats, c'est que le critère de jugement, c'est toujours une différence sur le taux annualisé de saignement à l'inclusion, et à 52 semaines. Si ce n'est que ce qu'ils appellent la valeur à l'inclusion n'est pas la même entre les deux groupes. C'est-à-dire que dans le groupe prophylaxie, c'est trois jours après le début de la prophylaxie, alors que dans le groupe traitement génétique, il faut attendre cinq semaines après l'injection pour commencer à comptabiliser les saignements. Je trouve que ce n'est pas tout à fait raisonnable puisque le traitement est arrêté cinq semaines avant. S'il a un délai d'action, il me semble devoir être pris en compte dans son évaluation.

Enfin, la deuxième, c'est une comparaison indirecte, cette fois-ci sur données publiées de l'emicizumab sur une publication de l'essai A23 qui était un essai randomisé.

Alors là, de manière assez étonnante, ils n'ont pas pris le bras qui a été randomisé et l'emicizumab, alors qu'il y avait deux bras qui recevaient l'emicizumab à des doses différentes versus un groupe de comparaisons qui ne recevaient pas de traitement. Ils ont pris les données d'une cohorte parallèle non interventionnelle. J'ai trouvé cela un peu dommage parce que cela revient tout de même à avoir des données de qualité moindres que celles d'un essai randomisé. Une cohorte, c'est souvent de moins bonne qualité que les données d'un essai. Je pense que c'est parce qu'ils ont voulu prendre des malades qui étaient entièrement traités par facteurs VIII de façon « adéquate ».

Ils n'avaient que les données agrégées pour essayer de faire en sorte que les groupes se ressemblent. Je trouve que c'est bien rapporté. C'est plutôt bien fait. Ils ont utilisé six variables qui sont à peu près les mêmes que tout à l'heure, en rajoutant en plus le pourcentage de blanc et la proportion de sujets qu'il y avait moins de neuf épisodes d'enseignement dans les 24 semaines avant inclusion. Il me semble bien aussi de pouvoir quantifier le risque hémorragique de base de ces patients.

On voit qu'après pondération, il y a une réduction d'environ 40 % de la taille de l'échantillon, ce qui signifie bien quelque part que les groupes étaient déjà plutôt différents. Sur les critères de jugement, sur le taux de saignement total, il n'y a pas de différence significative. Ils vont chercher les saignements traités ou les saignements sur les articulations pour montrer qu'il y a des différences.

Je trouve que la MAIC est plutôt bien faite, que la discussion est discutable, puisqu'ils mettent en avant les différences qu'ils appellent chiffrées ou numériques. Je ne me souviens plus, alors qu'ils donnent des tests non significatifs. Cela revient bien à dire que c'est compatible avec une absence d'effet ou du moins que cela peut s'expliquer autrement que par l'effet différentiel de ces deux médicaments.

Bien sûr, il faudrait vérifier avec l'expert qu'ils n'ont pas oublié un facteur pronostic ou prédictif de l'effet du traitement qui manque. Je vais m'arrêter là.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Merci Sylvie. Il n'y a pas de contribution d'association, ce qui nous a un peu surpris dans le contexte, mais on n'en a pas reçu. Peut-être avez-vous des questions ou des commentaires à nos experts.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais bien revenir avec l'expert sur le critère de jugement principal tout de même, qui pose question, surtout par rapport au type de traitement qui se veut, je croyais, un peu définitif, curatif.

Mme ROUSSEL-ROBERT.- Pour ce qui est du risque hémorragique, si, le risque hémorragique est proportionnel au taux de facteurs, mais à taux de facteur équivalent en fonction des arthropathies des patients, tous n'ont pas le même risque hémorragique. On le voit bien chez les patients qui sont maintenant traités par emicizumab, qui a été un vrai progrès dans la prise en charge. On a encore des patients âgés ou des patients avec une arthropathie très importante qui continuent à saigner. C'est très faible, mais le profil hémorragique dépend du taux de facteurs, mais il dépend aussi de l'état articulaire sous-jacent. C'est pour cela que là, c'est une population jeune avec peu d'arthropathie.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je pensais que les jeunes étaient plus exposés à des risques hémorragiques parce qu'ils ont une activité, notamment physique, plus importante.

Mme ROUSSEL-ROBERT.- Tout à fait, c'est vrai, mais quand ils ont une musculature et des articulations qui ont beaucoup moins saigné dans l'enfance, que les patients plus âgés qui n'avaient pas eu accès à la prophylaxie, on trouve des jeunes qui saignent tout de même un peu moins.

Pour ce qui est de la comparaison, j'avoue que je ne connais pas grand-chose à la méthodologie par MEC. En fait, ils ont pris une population d'A23 0.48.54 sur une période de suivi qui était une première période de suivi de traitement, les 24 premières semaines. Or un article est paru sur la prophylaxie à long terme, et on voit que le pourcentage de patients saignent moins après cette période. C'est tout de même un petit biais de comparaison.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Merci. Serge Kouzan.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Bonjour Madame. Je voulais savoir où se faisait l'intégration du gène fonctionnel ? D'autre part, comment explique-t-on la perte d'efficacité progressive ?

Mme ROUSSEL-ROBERT.- Le génome va dans le noyau des hépatocytes, mais on n'a pas d'explication sur la perte progressive. Pour l'instant, on ne sait pas, sauf si Madame Mallat a d'autres informations.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Il y a eu un papier là-dessus dans *Nature medecine*, il y a un an. Effectivement, les auteurs n'ont pas réussi à trouver d'explications. Ils ont simplement fait des hypothèses sur une traduction moins efficace, des modifications épigénétiques, mais cela reste complètement à l'état d'hypothèses.

Mme ROUSSEL-ROBERT.- Oui, je crois que sur les biopsies hépatiques qui ont été réalisées, ils montrent qu'il n'y a tout de même pas un effet dose pour l'intégration du vecteur au sein du noyau. Mais à dose équivalente, on n'a pas d'explication non plus sur la différence de taux de facteur VIII exprimés.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Merci. Sylvie Castaigne.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Oui, j'avais une question sur la corticothérapie et le foie. Si j'ai bien compris, quand on donne des corticoïdes, c'est pour protéger l'expression du transgène, c'est ça ? Plus que pour protéger le foie ?

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Pour répondre sur la protection des foies, clairement, c'est plus pour protéger la production du virus, parce que jamais on traite par corticoïde à des doses pareilles, en plus, des élévations transaminases à une fois et demie la normale, ou même en dessous de la limite supérieure de la normale. Très clairement, c'est en relation avec l'expression du gène.

J'avais d'ailleurs une question, si je peux m'immiscer, pour Madame Roussel-Robert. De ce que j'ai pu lire dans le dossier, c'est qu'il n'est pas clairement montré que la corticothérapie permet de maintenir l'expression du transgène par rapport aux patients qui n'en recevraient pas. En plus, il y a cette question.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- C'est ma question suivante.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- 80 % des patients reçoivent des corticoïdes pendant des durées prolongées avec des effets secondaires, sans que l'on ait un rationnel solide là-dessus. Je voulais avoir votre sentiment à ce sujet.

Mme ROUSSEL-ROBERT.- Je crois que dans ce dossier, non, vous avez raison. Après, il y a déjà une antériorité dans d'autres thérapies géniques où il était montré, quand il y avait une forte élévation des transaminases, qu'on pouvait avoir, notamment avec la thérapie du B, une diminution du transgène, et que l'effet des corticoïdes stabilisait un peu cette diminution. Mais c'est vrai que ce n'est pas du tout clair dans ce dossier.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- C'était la question que je voulais poser après, Ariane. Effectivement, on a la réponse. Une corticothérapie, c'est pendant au moins un an, puisque vous avez dit la plupart du temps, c'est au moins un an, d'ailleurs, après, on ne sait pas pourquoi elle s'arrêterait finalement, c'est tout de même un risque important. C'est à mettre en balance, je suppose, cela fait partie des critères de décision.

Ma dernière question, c'était : en pratique avez-vous un pourcentage d'hémophiles sévères qui vont vous dire : oui, je préfère avoir la thérapie génique, quitte à ce que dans trois ou quatre ans, je sois obligé de recourir aux traitements précédents ? Ou le bénéfice-risque, finalement, n'étant pas assez important, qu'il y a peu de patients qui vont vous dire oui, ou à qui vous allez le conseiller ?

Mme ROUSSEL-ROBERT. - Pour l'instant, j'avoue que je suis un peu hésitante. Je me dis qu'il y a eu la prophylaxie par facteurs VIII. Là, on a des patients en majorité maintenant, qui sont sous emicizumab, ce qui a tout de même transformé leur vie. Parce que ce sont des injections sous-cutanées, parce qu'on en a beaucoup qui sont toutes les 12 semaines et parce qu'il y a une diminution du risque de saignement. On a un petit pourcentage de patients, 4 %, 5 % ou 6 %, moins 10 %, qui continuent à avoir des saignements, mais qui ne sont pas retournés pour l'instant à la prophylaxie par facteurs VIII.

A chaque fois, cela a toujours été cette discussion, parce que des patients aussi étaient bien sous prophylaxie par facteurs VIII et qui, pour des questions de confort, ont préféré *switcher* à l'emicizumab. Il n'y en a pas qui soient retournés à la prophylaxie par facteurs VIII. Il y a donc un vrai gain.

Mais il y a un petit pourcentage de patients pour lesquels nous ne sommes pas encore complètement satisfaits. Après, c'est vrai que dans l'idéal d'une thérapie génique, on aurait voulu avoir des taux plus élevés. Là, 37 % des patients sont à plus de 40 % à la semaine 1, et ils restent 11 % des patients à la semaine 2. Ceux qui sont au-dessus pendant trois ans sont guéris, mais ceux qui sont en dessous ne le sont pas.

Donc oui, en effet, à la corticothérapie, je pense, serait un frein à cette thérapie. La question de l'intégration et du risque de cancer sur le plus long terme, psychologiquement, c'est quelque chose de difficilement entendable par certains.

Il y avait eu une interview des patients par l'Association française des hémophiles, qui disaient qu'ils souhaitaient au minimum que ce soit efficace, au moins six ans, mais un tiers semblait assez volontaire, mais la discussion va être compliquée.

M. Le Pr COCHAT, Président. - OK. Merci. Patrick Niaudet.

M. Le Pr NIAUDET, membre de la CT. - Je voulais savoir s'il y avait des recommandations, ou pourquoi il n'y en aurait pas, sur la corticothérapie, en fonction des anomalies biologiques ?

Mme ROUSSEL-ROBERT. - Il y en a dans le RCP, mais c'est la définition de ces anomalies qui posent un problème.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT. - Avec le niveau de corticothérapie et la durée ?

Mme ROUSSEL-ROBERT. - Oui.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT. - Oui, 60 milligrammes initialement, une durée de 8 semaines avec des posologies dégressives. Le seuil choisi pour initier la corticothérapie n'est

pas celui qu'il y avait dans les protocoles à la fin, puisque c'est 5,5 fois la limite supérieure de la normale. Est-ce adapté ? C'est une autre question

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Parce que c'est énorme.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Oui, je suis d'accord. Ça se reflète dans le taux d'effets secondaires qui a été enregistré.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, très bien. Merci beaucoup, Madame Roussel-Robert, pour votre super présentation et vos réponses à vos questions. Merci. Bon après-midi

(Valérie Roussel-Robert quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Avez-vous des questions ou commentaires résiduels ? Hugues. Etienne, je te passe la parole après.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai été sensible à toutes les réserves méthodologiques qu'a fait Sylvie concernant l'évaluation de l'efficacité. J'avoue que cela m'a un peu perturbé. Je voulais bien me refaire préciser une chose que je n'avais pas forcément comprise quand j'avais lu le dossier, à savoir le taux d'évènements hémorragiques ce n'est pas le taux cumulatif qui a été pris en compte, mais le taux évalué sur les six dernières semaines avant la date de point. Est-ce bien ça ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je ne sais pas si vous voulez répondre Sylvie. Ce que vous expliquiez, c'était que c'était une médiane sur quatre semaines, c'est ça ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pour la mesure principale, toutes les mesures biologiques sont des valeurs médianes sur quatre ou six semaines, avec prise en compte des données manquantes par des méthodes d'imputations qui sont variables selon le cas, selon que la mesure soit considérée comme valide. Ce n'est pas très clair.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Biologique, mais clinique. Le taux d'évènement est cumulatif ou il est juste évalué sur une petite période de temps ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, il est évalué sur la période, pour moi.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est pareil. Ce n'est pas cumulé sur les 52 semaines.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- D'accord. Je n'avais pas compris cela à la lecture. Parce que cela change tout de même un peu les choses, non ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Depuis le début, leurs mesures d'efficacité, c'est sur une variation. C'est comme cela qu'ils ont vendu la phase III, c'est pour faire la comparaison avant/après.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Evalué sur combien de temps ? Est-ce quatre semaines ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Vous me mettez un doute.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce n'est pas possible. Ça me paraît bizarre. Là, ce serait vraiment, à mon avis, un biais important.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Pour moi, c'était sur la période, Sylvie, pour les saignements.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, je croyais que vous parliez toujours de l'activité du facteur.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, pour les saignements.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pour les saignements, ce n'est pas une variation.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est sur la période, le taux d'événement cumulé. On est d'accord ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui. Il n'y a pas de comparaison avant/après de ce point de vue. Tu n'as pas de comparatif puisqu'on ne voit pas pour chaque sujet la valeur initiale, sur la période antérieure.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Mais quand c'est zéro comme pour un certain nombre de patients de l'étude, c'est tout de même plutôt rassurant.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On a bien dit que c'était très variable, qu'ils n'avaient pas du tout tous le même nombre de saignements.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Mais zéro, ce n'est pas mal. On peut difficilement faire moins tout de même.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais il n'y avait pas tout zéro, c'est ce que je dis.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Un tiers à peu près.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Un peu plus. Après, ce qui est toujours un peu plus pertinent, comme le disait l'experte, c'est de regarder les saignements traités, c'est-à-dire ceux qui ont besoin d'un traitement par facteurs VIII. Là, à trois ans, on avait 60 % des patients. Il n'y avait qu'un tiers, 40 %, qui en avaient.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- A côté de ça, il y a tout de même 13 % des patients qui ont nécessité une reprise à trois ans de la prophylaxie.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Tout à fait.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Certains même à un an ou voire à deux ans.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je vous propose de passer au vote. Il y a une demande d'ISP. Il n'y a pas d'argument pour l'ISP. Le bureau proposait un SMR important et une ASMR V versus HEMLIBRA. On peut y aller Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 17 votants et à l'unanimité, vous avez voté pour : pas d'ISP, un SMR important et une ASMR de niveau V.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. OK.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je voulais vous proposer, voir si vous validiez un peu pour être homogène, c'est-à-dire dans des recommandations particulières, la proposition de prescription RCP avec présence d'un hépatologue, ce qui a été vu pour un produit similaire, sachant qu'on avait fait des demandes de données qui pourraient s'appuyer sur un registre éventuellement des patients traités et, comme le proposait Madame Mallat, un suivi hépatique renforcé avec suivi échographique semestriel qui n'est pas mentionné dans la RCP.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il faut qu'ils aient le même suivi que pour HEMLIBRA. Cela paraît logique.

OK, Je vais vous laisser. Je refile le bébé à Etienne. Merci pour la suite. Etienne. On va passer juste avant.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Juste avant, on vous propose d'adopter sur table.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, on peut adopter sur table le ROCTAVIAN, si vous êtes d'accord.

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

Index

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :

blanc13
d'A2313

est arrêté cinq semaines.....15

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