



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 septembre 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. CONCIZUMAB - Examen — Pré-AMM — Première demande

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer à CONCIZUMAB et nous allons faire entrer l'experte, Natalie Stieltjes.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Stieltjes en situation de conflit d'intérêts.

(Natalie Stieltjes rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Madame Stieltjes. Merci de nous accompagner pour l'évaluation de CONCIZUMAB, qui va nous être présentée par la chef de projet. Ensuite, nous vous donnerons la parole, puis à Sylvie Chevret pour l'évaluation méthodologique.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui la demande d'accès précoce pré-AMM de la spécialité concizumab, 60 et 150 milligrammes pour 1,5 millilitre, qui se présente en solution injectable en stylo prérempli. La DCI de ce produit est donc le concizumab. Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, dit anti-TFPI. Il se présente en stylo prérempli, en notant que les modalités d'administration sont d'une injection quotidienne par voie sous-cutanée.

L'indication du B/R positif est la suivante : en prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients à partir de l'âge de 12 ans atteints d'hémophilie A et d'hémophilie B ayant des inhibiteurs, en notant que dans l'hémophilie A uniquement il s'agit d'une option de dernier recours.

Cette indication de B/R positif est superposable à l'indication revendiquée par le laboratoire.

Pour rappel, ce traitement est destiné à un traitement prophylactique à long terme.

Il est à noter que le CONCIZUMAB était déjà disponible dans le cadre d'usages compassionnels, mais uniquement dans l'hémophilie B sévère et en situation d'impasse thérapeutique, avec 1 patient inclus dans le cadre d'une ATU nominative et 3 autres patients traités dans le cadre d'un accès compassionnel très précoce mis en place en janvier 2022.

Avant de laisser la parole aux experts, je vous propose de faire un petit résumé du dossier et du contexte. Je reviens en quelques mots, puisque Natalie Stieltjes reviendra dessus plus précisément, sur la stratégie thérapeutique actuelle de la prophylaxie au long cours. Dans l'hémophilie A avec inhibiteurs, en première intention on a l'émicizumab, en rappelant que ce produit avait eu un SMR favorable uniquement chez les patients dits forts répondeurs. En deuxième intention, on a deux agents by-passants, FEIBA qui a une AMM et NOVOSEVEN qui est autorisé dans le cadre d'une RTU.

Pour l'hémophilie B avec inhibiteur, la première intention, c'est le NOVOSEVEN et la deuxième intention, c'est FEIBA. Dans cette situation, on n'a que les deux agents by-passants. Je laisserai Natalie discuter éventuellement de l'induction de tolérance immune et de sa place dans la stratégie. Pour ces alternatives, les deux agents by-passants sont par injection par voie

intraveineuse, en perfusion pour FEIBA et en intraveineux direct pour NOVOSEVEN. C'est ce que je voulais vous dire, par rapport à CONCIZUMAB qui est par voie sous-cutanée.

S'agissant des données disponibles à l'heure actuelle, elles reposent essentiellement sur l'étude EXPLORER 7. Nous avons des données à 56 semaines. Il s'agit d'une phase 3 de supériorité comparative versus traitement à la demande, randomisée uniquement sur deux bras, les groupes 1 et 2 qui incluent un total de 52 patients. C'est une étude ouverte. Je vous ai mis le schéma pour comprendre plus facilement. Au total, il y a eu 133 patients inclus dans 4 bras, dont trois traités en prophylaxie par CONCIZUMAB.

Nous allons faire un focus sur les résultats. L'analyse principale portait sur la comparaison uniquement des bras 1 et 2, c'est-à-dire un bras avec 19 patients qui étaient traités à la demande par agent by-passant, donc sans prophylaxie, et le bras 2, qui recevait une prophylaxie par CONCIZUMAB. À l'issue de la phase initiale de traitement qui durait de 24 à 32 semaines, on a eu l'analyse principale, puis un suivi supplémentaire jusqu'à 136 semaines était prévu, sous prophylaxie toujours.

Pour les principaux résultats, nous avons reçu le rapport à 56 semaines. Concernant la population incluse, c'était une population de patients à la fois hémophiles A et hémophiles B, toutes sévérités confondues. Les patients devaient être âgés de 12 ans et plus, avec un antécédent d'inhibiteur documenté et une prescription ou un traitement par agent by-passant au cours des 24 semaines avant l'inclusion. Parmi les facteurs de non-inclusion figurait la présence d'un facteur de risque thromboembolique.

S'agissant du critère de jugement principal, il s'agissait du taux de saignements annualisés traités, un critère habituel dans l'hémophilie, qui a été comparé entre le bras « pas de prophylaxie », qui est le bras 1, et le bras concizumab, le bras 2, à 24/32 semaines. Je laisserai Sylvie Chevret revenir sur ce point. Il y avait des durées différentes entre les bras.

L'analyse principale, qui est déjà disponible à ce terme, montre un ratio des TSA de 0,14, soit une réduction du TSA de l'ordre de 86 %, avec en valeur moyenne estimée un TSA de 1,7 dans le groupe concizumab versus 11,8 dans le groupe sans prophylaxie.

Les critères secondaires hiérarchisés prévoyaient notamment les douleurs corporelles et l'activité physique, en notant que la différence entre les groupes est apparue non significative sur le premier critère, les douleurs corporelles, donc la hiérarchie s'est interrompue.

Dans les critères exploratoires, on avait également la qualité de vie ou le fardeau du traitement, mais là encore, il est difficile de tirer des conclusions de ces critères. On pourra noter un autre critère intéressant, qui était le pourcentage de patients sans aucun saignement traité à 24 semaines. Toujours dans le bras 1, sans prophylaxie, et dans le bras concizumab, on a eu 10,5 % de patients sans saignement versus 63,6 %.

S'agissant de la tolérance, les données disponibles à 56 semaines reposent sur les 127 patients qui ont été exposés au cours de l'étude. L'un des principaux points de tolérance concerne le risque thrombotique. Je viendrai spécifiquement sur ce point après. On peut aussi noter la survenue d'anticorps anti-concizumab chez environ 27 % des patients en notant que pour 6 % d'entre eux, il s'agissait d'anticorps neutralisants.

Il y a eu également une réaction à l'injection sous-cutanée quotidienne chez près d'un quart des patients. On a rapporté 2 cas d'hypersensibilité. On notera également qu'il y a eu 7 patients avec un événement indésirable grave d'issue fatale — l'experte reviendra dessus aussi — dont 5 pendant la période dite sous traitement, 4 dans le bras concizumab. Pourra être discuté notamment le cas d'hémorragie intracrânienne spontanée, en notant que dans le rapport du laboratoire dans le CSR, aucun de ces 5 décès n'a été imputé au traitement, en tout cas peu probablement, mais dans le libellé de B/R de l'ANSM, le cas d'hémorragie intracrânienne serait considéré comme possiblement lié. Je laisserai l'ANSM commenter éventuellement si elle le souhaite.

Concernant le risque spécifique de thrombose, il est à noter que les études EXPLORER ont été suspendues de mars à août 2020, notamment l'étude EXPLORER 7, en raison de 5 événements thromboemboliques non fatals survenus chez 3 patients. Un seul de ces patients était inclus dans l'étude EXPLORER 7, toujours sous concizumab. Il s'agissait d'un cas d'infarctus rénal. Suite à ces événements et à l'interruption, des mesures de minimisation des risques ont été mises en place afin de permettre la reprise de l'étude. On notera notamment un nouveau schéma posologique de concizumab, qui incluait de diminuer la dose initiale, mais également de désormais suivre la concentration de concizumab à l'aide d'un test ELISA pour pouvoir adapter, au cours des premières semaines, la dose d'entretien correctement.

Il est à noter qu'après la reprise de l'étude, il n'y a pas eu de nouvel événement thromboembolique qui ait été rapporté. On peut néanmoins noter, s'agissant des paramètres de la coagulation, qu'ont été rapportés comme événements indésirables une augmentation du fragment 1-2 de la thrombine chez près de 6 % des patients et une augmentation des D-dimères de la fibrine chez 4,7 % des patients.

Voilà pour les principales données.

Je fais juste un point sur le plan de développement et le PUT. À l'heure actuelle, s'agissant des études qui ont été conduites dans l'hémophilie A et B avec inhibiteur chez les patients de 12 ans et plus, donc l'indication revendiquée, il y a eu une étude de phase 2 de recherche de dose, qui était l'étude EXPLORER 4, qui est terminée à ce jour, qui n'avait inclus que 26 patients qui avaient été traités à des doses différentes de celles finalement évaluées dans EXPLORER 7. Nous avons l'étude EXPLORER 7, avec des données disponibles aujourd'hui à 56 semaines, mais un suivi de 136 semaines après l'analyse principale qui est actuellement prévu.

Je vous propose de passer la parole au Docteur Stieljtes.

Mme le Dr STIELJTJES. - J'ai repris point par point les diapositives qui sont demandées pour aller un peu vite grâce à la présentation assez détaillée qu'a faite le chef de projet. Je passe très vite sur le caractère grave, rare ou invalidant de la pathologie ciblée. Historiquement, depuis que le traitement de l'hémophilie existe, la principale complication est le développement d'inhibiteurs, puisque le traitement optimal était fait en traitant ou en prévenant les saignements par les injections de facteur VIII ou IX, et pour les patients immunisés au tout début, c'était une catastrophe. On a eu ensuite les traitements par agent by-passant, qui étaient largement insuffisants. C'est pourquoi pendant très longtemps on

recommandait d'induire des tolérances immunes chez les patients qui développaient des inhibiteurs.

Pourquoi était-ce si grave ? C'est parce que finalement, on n'arrivait plus à faire de prophylaxie efficace chez ces patients. La prophylaxie est recommandée pour prévenir l'arthropathie hémophilique chez les hémophiles sévères, et les patients qui échappent à cette prophylaxie ont un avenir fonctionnel et/ou un pronostic vital très compromis, avec des risques aussi d'accident hémorragique spontané mettant en jeu le pronostic vital.

C'est vrai que la prophylaxie était le gold standard, qu'elle a longtemps été faite par facteur VIII ou IX, et que quand il y avait apparition d'un inhibiteur chez un jeune enfant, on demandait d'essayer de l'éradiquer par de la tolérance immune, en sachant que la tolérance immune était quand même très difficile à faire dans l'hémophilie B parce que l'immunisation des patients s'accompagnait souvent de réactions allergiques voire anaphylactiques très graves et parce que les tolérances immunes pouvaient entraîner des syndromes néphrotiques, heureusement résolutifs, mais à l'arrêt de la tolérance immune.

L'hémophilie B était donc quand même un parent pauvre pour les patients avec inhibiteur.

Dans l'hémophilie A, en induisant des tolérances immunes, on avait 80 % à 85 % de succès au prix d'un traitement très lourd qui pouvait aboutir à un succès permettant une prophylaxie classique qu'il ne faudrait jamais interrompre pour ne pas craindre de rompre la tolérance, mais qui était également très long et qui survenait dans un délai variable, et parfois, les patients avaient développé une arthropathie hémophilique avant qu'on arrive à un succès.

Cette population est donc une population encore très à risque dans l'hémophilie. Le traitement a été révolutionné pour les patients avec inhibiteur. On avait pendant longtemps l'induction de tolérance immune et la prophylaxie par agent by-passant quand on voulait faire de la prophylaxie, mais s'agissant de la prophylaxie par ces agents, FEIBA et NOVOSEVEN, même si j'ai commenté devant vous il y a quelques années les essais cliniques pour obtenir la prophylaxie de l'AMM pour le FEIBA et pour ne pas l'obtenir pour le NOVOSEVEN, les essais étaient de très mauvaise qualité.

Dans la pratique courante, on sait que cela marche très mal, que c'est une prophylaxie très lourde, et on n'a jamais montré que ces prophylaxies permettaient de prévenir l'arthropathie hémophilique, donc la prophylaxie par agent by-passant est un pis-aller.

En outre, dans la mesure où FEIBA contient du facteur IX, il est déconseillé de l'utiliser dans l'hémophilie B, d'une part pour les patients à risque allergique, ce qui peut survenir à tout moment quand il y a un inhibiteur, et d'autre part parce que cela relance l'anticorps et que cela peut faire remonter son titre, ce qui est gênant au long cours.

Dans ce cas, chez les hémophiles B, pour la prophylaxie — toujours médiocre —, on n'a que le NOVOSEVEN, qui n'a pas l'AMM mais qui est donné en compassionnel.

Depuis peu, on a l'émicizumab, dont on a parlé ici même il y a quelques années, qui a d'abord été développé pour les hémophiles A avec inhibiteur, et dont le succès est tellement spectaculaire qu'il est maintenant recommandé en première intention également chez les

hémophiles A sans inhibiteur avant même la prophylaxie par facteur VIII, parce qu'il fait bien mieux et qu'il est en plus beaucoup plus léger, puisque c'est une injection sous-cutanée hebdomadaire ou toutes les deux semaines ou toutes les quatre semaines, qu'il faudrait opposer à des prophylaxies bihebdomadaires ou trihebdomadaires par injection intraveineuse de facteur VIII.

Là, a priori, quand on dit que l'AMM cible les hémophiles A en dernier recours, on peut tout à fait admettre que l'on n'a peut-être pas besoin de tester la prophylaxie par agent by-passant pour dire qu'on est dans le dernier recours. Le dernier recours serait les patients qui ne peuvent plus recevoir d'émicizumab, soit parce qu'ils y sont intolérants — c'est rarissime — soit parce qu'il y a une perte d'efficacité d'émicizumab, ce qui arrive environ chez 1 patient sur 400 qui développe des anticorps anti-émicizumab neutralisants et chez qui l'émicizumab ne marche plus du tout. On est sur un nombre très limité de patients.

Dans l'hémophilie B, on a un peu envie de dire que tous les hémophiles B avec inhibiteur qui auraient besoin d'une prophylaxie seront candidats, parce que l'alternative étant la prophylaxie par NOVOSEVEN, ce n'est pas une réelle alternative pour nous. On veut donc bien dire qu'il n'y a actuellement pas de traitement pour la prophylaxie optimale dans les deux cas que j'ai évoqués.

Le caractère présumé innovant de la spécialité est basé sur plusieurs choses. On me demande de commenter la représentativité de la population étudiée. La caractérisation de cette population dans ces études est très mal faite, je trouve, parce que finalement, ce sont des patients avec inhibiteur qui sont caractérisés par la notion d'un antécédent, d'une recherche d'inhibiteur positive. Or, pour nous, un hémophile avec inhibiteur, c'est quand même quelqu'un qui a développé un anticorps significatif, qui dure dans le temps et qui est de titre significatif.

Finalement, des petits positifs transitoires, cela se voit très souvent dans l'hémophilie. Vous savez qu'on parle de 0,6 unité Bethesda pour la positivité de détection d'inhibiteur. Quand je vois un patient à 0,7 unité Bethesda, je ne l'appelle pas tout de suite hémophile avec inhibiteur. On recontrôle, on vérifie, on voit ce qu'il se passe après injection de facteur. Je trouve donc que la population est quand même assez mal caractérisée.

Ce qui est très gênant aussi dans cet essai, comme ils veulent que cela s'adresse à tous les patients quel que soit le degré de sévérité initial de l'hémophilie, c'est qu'on ne nous précise même pas quel est le degré de sévérité initial chez la plupart des patients. Je ne comprends pas pourquoi ils ne se sont même pas permis de les caractériser. C'est une caractéristique qu'on connaît pour tous les patients comme on connaît leur date de naissance, surtout si les patients ont plus de 12 ans, donc je ne vois pas pourquoi on s'est privé de nous donner cette information.

J'émettrai peut-être des petites restrictions. Je n'ai pas eu le temps de vous le dire parce que j'ai cinq minutes et je les ai déjà dépassées, mais dans l'hémophilie A mineure, il y a pas mal de patients qui peuvent s'immuniser lorsqu'ils sont traités intensivement, pendant une période brève, par exemple pour une chirurgie, par du facteur VIII. La complication, chez eux, c'est que cet anticorps croise avec leur facteur VIII et qu'ils peuvent devenir sévères pendant quelque temps, parfois pendant quelques mois, pendant quelques années.

Dans ces cas-là, ils se retrouvent dans la situation d'un hémophile sévère avec inhibiteur, donc chez eux, en toute bonne foi et en toute légitimité, l'émicizumab avait son indication. Je serais beaucoup plus réticente, en raison du risque thrombotique, à donner le concizumab à de tels patients parce que ces patients guérissent parfois spontanément, surtout quand ils ne sont plus exposés au facteur VIII, et ils se retrouveront avec des taux élevés de facteur VIII circulant. Or, on a bien vu que c'était ces éventuels patients qui pouvaient thromboser. Je trouve qu'on n'a pas mis assez l'accent sur le type de patients inclus dans l'essai et sur la restriction à faire chez de tels patients.

Ensuite, ce qui m'a un peu gênée dans cette population, c'est qu'en cours d'étude, beaucoup de patients sont sortis d'étude puisqu'à terme, il y en a 25 sur les 133 inclus qui ne sont pas allés au bout de l'étude. Il y a eu 7 décès, ce qui me paraît aussi un nombre énorme. Ce n'est peut-être pas de chance. On n'a quasiment jamais autant de décès dans ces essais.

Ensuite, concernant le choix du comparateur, vous avez vu qu'il y avait deux tout petits bras, avec une comparaison 1 : 2 mais qui était validée statistiquement, a priori. Là, il a été choisi d'emblée de comparer un traitement à la demande. Si on a une petite efficacité, on fait toujours mieux, surtout dans un essai randomisé en ouvert.

Dans la mesure où dans le bras 4 il y a pas mal de patients qui étaient en prophylaxie par agent by-passant, ils auraient très bien pu être randomisés pour qu'on ait une comparaison à la prophylaxie par agent by-passant, puisqu'on les avait. C'était un peu dommage de ne pas l'avoir fait, parce qu'autant on n'a pas envie de le faire avec HEMLIBRA qui a une efficacité spectaculaire, autant, là, l'efficacité est un peu douteuse, donc cela aurait peut-être mérité qu'on randomise aussi les patients qui étaient en prophylaxie par agent by-passant.

On aurait pu aussi se poser la question, dans la mesure où les patients inclus dans cet essai n'étaient pas des patients chez qui on a proposé l'essai en dernier recours, de savoir pourquoi on ne les a pas randomisés contre l'émicizumab. Finalement, je pense que cela a été peut-être une perte de chance de les mettre dans l'étude au lieu de leur donner de l'émicizumab.

Enfin, la pertinence clinique du critère de jugement principal, c'est le problème de tous les essais cliniques de l'hémophilie. C'est le taux de saignements annualisé, qui est recueilli par les patients, qui est très subjectif. Il y a les vrais gros saignements, mais les petits saignements mineurs, modérés, le fait de se traiter, de ne pas se traiter, c'est très subjectif. Quand un patient qui a voulu entrer sous un nouveau traitement sait qu'il a été mis dans le bras comparateur, il va sans doute vouloir montrer qu'il a vraiment besoin et qu'il saigne beaucoup, donc cela peut bien sûr conduire à un biais de majoration du risque dans le groupe contrôle.

Enfin, le critère qui est toujours réclamé maintenant est la qualité de vie. Je ferai la même remarque. Il y a finalement un faible nombre de patients qui a répondu. Est-ce que les autres n'ont pas répondu parce qu'ils n'étaient pas contents ? Je ne sais pas analyser une évaluation de la qualité de vie sur un nombre réduit de patients. Ce n'est pas très significatif.

Enfin, la quantité d'effet observée, en termes d'efficacité, semble bonne mais avec de gros doutes.

En ce qui concerne la tolérance, il y a aussi des signaux inquiétants.

Je vais développer un peu ces points.

L'efficacité, le chef de projet vous l'a montrée. Ce qui était fastidieux pour analyser l'efficacité, c'est qu'on a tantôt des données brutes, tantôt des médianes, tantôt des extrêmes, des moyennes. Sur la moyenne qu'ils ont choisie sur cette brève période initiale de suivi, il y a un effet qui paraît très spectaculaire de réduction du taux annualisé de saignements, qui semble réel, avec 86 % de saignements en moins dans le groupe concizumab.

Néanmoins, si on regarde d'un peu plus près, on voit qu'il reste quand même un nombre important de saignements sévères, ce qu'on ne voit pas habituellement dans les essais cliniques de prophylaxie par facteur VIII, et encore moins par émicizumab, donc c'est un peu gênant qu'il reste autant de saignements sévères. Vous voyez que 26 % des patients du bras 1, qui étaient traités à la demande, rapportaient au moins un saignement sévère, mais seulement 7 % dans le bras comparateur sur une période très brève, et 19,3 % des patients dans les bras 2 à 4, c'est-à-dire l'ensemble des patients traités par émicizumab. Presque le même pourcentage de patients a fait des saignements sévères sur une période d'observation d'environ 1 an. Cela fait quand même beaucoup pour une prophylaxie.

En ce qui concerne l'efficacité encore, je suis toujours gênée dans ces essais de l'hémophilie. On nous met comme événement indésirable les hémorragies, mais pour moi, une hémorragie, c'est aussi un défaut d'efficacité quand on fait un traitement préventif du saignement. Il y a en particulier 3 hémorragies graves : une hémorragie intracrânienne spontanée et fatale chez un enfant de 12 ans, une hémorragie digestive sévère chez un enfant de 14 ans et un hématome rétropéritonéal. Ce sont des accidents qu'on ne voit quand même pas toutes les cinq minutes dans l'hémophilie habituelle, et même sous prophylaxie par facteur VIII. Est-ce que ce n'est pas un défaut d'efficacité du concizumab ?

Je sais que certains ont pu être attribués à une absence de prise du traitement pendant plusieurs jours, mais enfin en intention de traiter, c'est gênant. Pourquoi est-ce que le traitement n'est pas pris ? Dans ce cas, c'est qu'il y a un problème à prendre le traitement, qui je le rappelle est en injection quotidienne.

Enfin, l'ABR, qui est le TSA en français, donc le taux de saignements annualisé, est très variable d'un sujet à l'autre, et quand on regarde les résultats on voit bien que globalement, il y a beaucoup de patients qui ont réduit le taux annualisé de saignements, mais qu'il en reste quelques-uns qui saignent énormément. Cela se voit aussi dans les bras qui ne sont pas en comparateur. On a des extrêmes qui vont jusqu'à 48 saignements par an dans le bras 4, 10 dans le bras 3, donc des taux de saignement qui restent très élevés et qu'on voit rarement en prophylaxie.

Cela laisse peut-être suspecter une variabilité de réponse d'un patient à l'autre, parce que quand même pour un bon nombre cela a baissé, mais encore une fois, la comparaison est faite entre ces deux petits groupes de patients un peu biaisés.

Enfin, l'amélioration de la qualité de vie, que j'ai évoquée tout à l'heure, n'a été évaluée que chez 9 des 19 patients du groupe 1, qui avait d'abord été à la demande puis en prophylaxie, et chez 23 des 33 patients du groupe 2, donc ce n'est pas très représentatif. Je ne sais pas pourquoi les autres n'ont pas répondu.

Ces questionnaires n'étaient pas remis aux enfants de moins de 17 ans, mais ils n'étaient pas si nombreux. Surtout, la tendance à un effet positif n'était observée que sur la dimension psychique, mais pas sur le retentissement physique. Par exemple, on n'observait pas cela avec émicizumab, où l'effet physique était spectaculaire. Tout cela, c'est pour relativiser ces 86 % qui paraissent fantastiques.

En termes de sécurité, je commence par les décès parce que quand même, ce qui interpelle le plus dans une telle étude, c'est le nombre de décès. C'est vrai que pour le patient qui était encore sous traitement classique et qui est mort de pneumonie, je crois qu'on n'a aucun doute là-dessus. Ensuite, il y a eu la fameuse interruption pendant laquelle les patients n'étaient plus traités, mais on considérait, et c'était louable, que pendant les 7 semaines suivant la dernière injection de ce médicament qui s'injecte quotidiennement, on pouvait avoir des conséquences du traitement.

Je note quand même que chez le patient qui est mort d'un hématome latérocervical et du plancher buccal, accident que l'on voit rarement dans l'hémophilie, à 3 mois de sa dernière dose, c'était associé — et je ne vois pas le rapport — à une obstruction rénale et à deux événements thrombotiques, dont une thrombose de la veine cave. Est-ce que ces événements avaient été diagnostiqués ? Est-ce que cette thrombose datait de l'époque où il était sous traitement ? J'avoue que je n'ai pas pu aller explorer. Je n'ai le dossier que depuis quinze jours, je n'ai pas pu explorer le case report de ce patient en particulier. Certes, on était hors période de traitement, mais des thromboses caves peuvent être silencieuses et diagnostiquées tardivement, peut-être à l'autopsie, je ne sais pas.

Ensuite, il y a eu un saignement gastrointestinal à 6 mois de la dernière dose. Là, on ne peut pas franchement l'incriminer.

Sous traitement, concernant le Covid, je voudrais être sûre qu'il est bien mort d'asphyxie, de son Covid, et qu'il n'est pas mort d'hémorragie lors d'une intubation ou de choses comme cela. Le coma éthylique, j'espère qu'il n'est pas mort d'un hématome sous-dural qu'on n'aurait pas réussi à contrôler. L'hémorragie intracrânienne spontanée, moi, je l'attribue au traitement ou à son défaut d'efficacité.

Pour l'autre, la personne est morte d'une fracture de l'humérus, une fracture du fémur plus un accident de la route. C'est une drôle de manière de présenter les choses. Est-ce un polytraumatisme énorme et on n'a pas contrôlé le saignement ? Est-ce qu'on n'a pas osé traiter le saignement par peur de la thrombose ? On est quand même dans un contexte particulier. J'aurais aimé en savoir plus, mais il aurait fallu une semaine de plus pour retrouver ces cas particuliers. Il faudrait être sûr qu'on ne les attribue pas au médicament. C'est sûr que ce n'est pas le concizumab lui-même qui a créé l'accident de la route.

Concernant la sécurité, le chef de projet l'a présentée mieux que cela, mais il y a pas mal de réactions rapportées au point d'injection, ce qui peut être inconfortable et qui peut justifier une mauvaise compliance. Il y a quand même eu 2 réactions allergiques graves, donc une vraie réaction d'hypersensibilité qui a conduit à l'arrêt du traitement.

Le risque thrombotique qui était survenu dans la première partie de l'étude, qui ne compte que pour la tolérance, qui était la thrombose de l'artère rénale, ils l'expliquent en disant que

le patient avait des facteurs de risque, qu'il était obèse, qu'il avait une hypertension. Ils n'ont pas mis comme critère d'exclusion du traitement dans les RCP qu'il fallait exclure les obèses et les patients hypertendus, donc les mesures correctrices n'ont pas fait leurs preuves. Elles sont basées sur des dosages. On n'a pas montré vraiment que tous les patients qui avaient thrombosé avaient des taux très élevés. Ils ont essayé d'éviter que des patients soient à des taux très élevés de médicament, mais je ne suis pas absolument sûre que cela prévienne les problèmes qui ont été rencontrés.

Les anticorps anti-médicament, ce n'est pas très clair. Il ne semble pas vraiment qu'ils soient associés à une inefficacité de traitement, mais là aussi, il n'y a pas un endroit où on voit bien la corrélation par exemple entre les patients qui ont gardé des taux de saignements élevés et les anticorps anti-médicament.

Enfin, cette augmentation des marqueurs d'un état préthrombotique me gêne puisque dans le RCP, ils le rapportent en disant que cela prouve que le médicament est efficace. Je suis désolée, mais le facteur VIII en prophylaxie, cela marche très bien, mais cela n'a jamais fait monter les D-dimères et les fragments 1-2, sauf en cas de saignement qui est en train de coaguler, donc on est embarrassé. Tantôt, c'est rapporté comme effet indésirable, tantôt comme preuve d'efficacité du médicament. On est assez mal à l'aise. En tout cas, cela montre bien que ce médicament majore probablement le risque thrombotique, surtout lorsqu'il y a des traitements intercurrents pour gérer les éventuels saignements.

Pour conclure sur le caractère présumé innovant de la spécialité, c'est bien une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement substantiel. On a une médiane de taux de saignements annualisé qui est de 0, donc plus de la moitié des patients ne saignent pas dans l'année. Il y a donc certains patients qui peuvent en tirer un grand bénéfice. Si ces patients étaient les plus défavorisés, hémophiles B avec inhibiteur qui saignaient beaucoup et qui n'avaient pas de traitement, cela peut être très intéressant pour eux.

La voie d'administration sous-cutanée semble préférable à une administration de facteur intraveineuse, même si, et c'est une comparaison qu'on ne peut pas s'empêcher de faire, c'est quotidien, mais enfin les diabétiques en font quatre fois par jour et je pense que ce n'est pas dramatique, sous réserve que ce ne soit pas douloureux ni trop source de réactions allergiques.

Enfin, le plan de développement est adapté, mais on peut discuter vraiment le choix des comparateurs. On peut regretter que ce soit une petite niche dans ce gros essai clinique, deux petits bras comparés très brièvement.

Ensuite, moi je reste très gênée par la méconnaissance de la sévérité de l'hémophilie chez ces patients alors qu'on va recommander ce médicament toutes sévérités confondues.

Il comble sûrement un besoin médical qui n'est pas couvert chez certains patients. Je rappelle quand même que pour l'instant, on est chez des patients de plus de 12 ans et qu'il y a l'importance d'une prophylaxie précoce et bien conduite chez les enfants, mais cela doit démarrer, et cela se poursuit longtemps dans la vie, et il y a quand même des patients adultes qui parfois saignent tellement que la vie est un calvaire et qui ont besoin d'une prophylaxie

efficace. Ce médicament est donc présumé innovant dans une partie bien ciblée de patients, ceux qui sont ciblés par la demande d'accès précoce.

Je pense que je vous ai dit tout ce que j'avais à dire. Vous m'excuserez, c'est un peu brouillon. J'avais encore un mot à dire. Peut-on différer la mise en œuvre du traitement ? Je pense que l'urgence est à pondérer en fonction de l'âge du patient, puisqu'on ne va pas décider que d'un seul coup, tout hémophile B avec antécédent d'inhibiteur doit être mis en prophylaxie s'il ne saigne pas plus que cela et qu'il est déjà plein d'arthropathies.

Cela dépend aussi du phénotype hémorragique, du mode de vie et des attentes du patient, de la réponse clinique aux agents by-passant, puisque si un patient saigne 3 fois par an et qu'il soigne très vite ses saignements, ce n'est pas la peine de faire une prophylaxie. Dans l'hémophilie A, on peut peut-être rediscuter la possibilité d'induire des tolérances immunes, parce que des patients qui ont des titres peu élevés d'anti-VIII qui sont apparus depuis peu ont de bonnes chances que la tolérance immune marche très vite et leur permette une prophylaxie efficace par facteur VIII, et comme elle n'a pas été comparée à concizumab, je ne suis pas sûre que concizumab fasse mieux.

J'espère n'avoir pas été trop confuse. Tout cela est un peu emmêlé, mais j'avais du mal à sortir les informations. Je suis à votre disposition pour les questions éventuelles.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci, Madame. Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Le Docteur Stieltjes a fait un rapport tellement détaillé et critique — de façon positive, puisque je trouve que la critique c'est positif -, que je ne vais pas avoir grand-chose à ajouter.

Je voulais insister sur le fait que l'observation de 5 événements thromboemboliques avec ce médicament chez 3 patients dont 1 malade de l'essai a conduit à amender le protocole et à interrompre les inclusions dans l'essai. Cela a eu des répercussions quand même sur le design, puisqu'ils ont changé l'estimand, ils ont changé les hypothèses et ils ont changé la dose, etc.

Cela a compliqué un peu l'analyse, même s'ils ont considéré qu'il y avait trois analyses qui étaient prévues, même s'il n'y a pas d'analyse intermédiaire. Cela m'amuse toujours. Il y a la date de point de l'analyse principale qui était celle quand les malades du groupe 1 avaient atteint 24 semaines et ceux du groupe 2 avaient atteint 32 semaines. Il y a l'analyse qui est faite à 56 semaines, et vous avez dit tout à l'heure que nous aurions des résultats avec le suivi après 136 semaines planifiées d'extension.

Il est cependant précisé dans le document qu'ils ont confié qu'aucune conclusion confirmatoire supplémentaire ne serait effectuée après l'analyse principale. J'ai trouvé cela aussi un peu étrange.

La première chose qui m'a gênée sur le critère de jugement, c'est le fait qu'il n'est pas mesuré de la même façon dans les deux bras et vous l'avez compris, la durée de traitement non plus. Je dois avouer que cela m'a un peu interpellée. Même si le taux de saignements est annualisé, cela m'a quand même gênée que les durées de traitement ne soient pas les mêmes.

Ils ont choisi un estimand qui n'est pas la treatment policy habituelle. Ce n'est pas une analyse en intention de traiter. Ils ont exclu des événements, surtout dans le bras concizumab, des événements qui sont survenus avant la reprise de l'essai, pour ceux qui étaient inclus avant, sauf si les malades n'ont pas repris l'essai après la reprise. Vous voyez, il y a quand même un petit arrangement qui me semble pouvoir avoir introduit des biais, surtout dans un essai en ouvert.

La deuxième chose, c'est qu'ils présentent quatre bras tout le temps, mais on finit presque par oublier qu'il y a deux bras qui ne sont absolument pas randomisés. En définitive, sur les 133 malades, ils nous en présentent parfois 118 et les effectifs changent au fur et à mesure des rapports, et sur les 19 qui sont randomisés dans un bras et 33 dans l'autre, j'étais surprise de voir qu'il y avait des différences quand même. Pour un essai randomisé qui avait stratifié le tirage au sort notamment sur l'hémophilie A versus B, il y a presque 60 % d'hémophilie A dans le bras concizumab contre moins de 50 % dans le bras « pas de prophylaxie ».

Pour une randomisation stratifiée, ils ont sûrement dû faire des permutations trop élevées, je ne vois que cela pour l'expliquer, mais tout cela pour dire que quand on fait des randomisations sur des petits groupes, on a quand même une part aléatoire importante. Cela s'appelle des fluctuations d'échantillonnage qui conduisent à des différences.

Il y a une autre différence qui m'a frappée. Je ne sais pas ce qu'en pense l'expert. Ils ont 17 ans en médiane dans le groupe concizumab, contre 27 ans en médiane, soit une différence de 10 ans en médiane, et il y a donc un quart des malades qui a plus de 46 ans dans le bras contrôle alors que le troisième quartile est à 34 ans. Vous voyez, il y a une grosse différence d'âge qui n'a pas tellement été discutée. Il y a aussi une différence sur le résultat du test pour l'inhibiteur. Si je reprends ce qui vient d'être dit sur le fait qu'on ne s'intéresse pas à une valeur inférieure à 0,6, il y a entre 10 % et 20 % des malades qui avaient un test d'inhibiteur très faible.

Ça, c'est pour expliquer le fait que quand même, on a des groupes très déséquilibrés au départ, et je me demande dans quelle mesure cela a pu influencer, d'autant plus que le critère de jugement n'est pas mesuré de la même façon, sur des durées de traitement qui ne sont pas les mêmes. Je me demande s'il n'y a pas un biais de mesure qui a pu intervenir, et un biais de confusion lié à ces facteurs si jamais ils modifient l'appréciation du taux de saignements ou de l'enregistrement des saignements par les malades. J'aimerais bien l'avis de l'expert là-dessus.

La dernière chose que je voulais dire, c'est que le fait d'avoir enlevé des événements, ils l'ont défini après l'arrêt de l'étude en choisissant un effet hypothétique en cours de traitement, sans thérapie auxiliaire, en excluant les données sur le régime initial pour les patients exposés aux deux régimes. Vous voyez, c'est un peu du cousu main pour cette étude, et je me demande dans quelle mesure on arrive à interpréter vraiment ce qu'on est en train de mesurer.

Enfin, je trouve qu'il y a aussi une surinterprétation des résultats qui sont présentés sur les critères secondaires, qui ne respectent pas dans la présentation la hiérarchie qui était planifiée dans le protocole. J'ai vu à plusieurs reprises le fait qu'il y a des tendances positives observées avec concizumab, et je ne sais pas trop ce que cela veut dire, des tendances positives, d'autant plus qu'il y a beaucoup d'analyses qui sont faites sans contrôle de l'inflation du risque alpha.

Bien sûr, il y avait ce problème de survenue fréquente de malades qui développent des anticorps, et la tolérance qui soulevait des questions, comme l'expert vient bien de le souligner, notamment sur les 7 décès considérés comme probablement non liés au traitement, mais sans que je sois convaincue du fait que ce n'était absolument pas lié, surtout pour un traitement qui avait été interrompu du fait de problèmes thromboemboliques chez les patients.

Enfin, ce qui m'a étonnée aussi, c'est leur discours sur le fait que les événements qui ont conduit à arrêter l'essai étaient liés au fait que les malades avaient des facteurs de risque, alors que dans l'article qui a été publié dans le New England et qui rapporte les résultats de cet essai sans table 1 – et d'ailleurs c'est la première fois que je vois un essai où il n'y a pas de table 1 pour comparer les groupes initialement –, ils écrivent noir sur blanc qu'ils n'ont pas changé les critères d'inclusion et notamment les critères de non-inclusion, c'est-à-dire les critères qui souvent sont liés au risque d'effets secondaires chez les patients, parce qu'ils n'avaient pas repéré dans les malades qui ont présenté des événements thromboemboliques qui ont justifié l'arrêt de l'étude, de facteur de risque « commun », disent-ils. J'ai trouvé cela un peu étrange aussi.

Je crois que l'expert a fait une très bonne présentation de toutes les limites de l'étude et tout le monde a chaud, donc je pense que je ne vais pas en rajouter.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Sylvie. Je passe la parole à Patrick.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- La question que je voulais poser était de savoir si les accidents hémorragiques étaient survenus plus volontiers après la modification du protocole, à savoir la baisse de la posologie en raison des accidents hémorragiques. Avons-nous des données sur ces accidents hémorragiques et leur date de survenue par rapport au changement de posologie dans le protocole ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils donnent juste le nombre de malades qui ont été inclus après la phase d'amendement, mais je n'ai pas vu quand sont survenus les événements par rapport à cette date.

Ils ont exclu du bras concizumab les événements qui sont survenus pendant la première période, si tu veux, donc tous les malades qui ont eu des événements thromboemboliques avant l'arrêt et pendant la période d'arrêt, avant la reprise du protocole avec une dose plus faible, n'ont pas été comptabilisés dans la mesure du critère de jugement de l'étude.

Pour moi, tout se passe comme s'ils avaient voulu quasiment refaire un essai avec un nouveau schéma posologique, si ce n'est qu'ils ne l'ont appliqué qu'à un seul bras, et encore, de manière inconstante, parce que pour les malades qui se sont arrêtés et qui n'ont pas repris l'étude après son redémarrage, ils ont conservé les événements, mais on ne sait pas très bien combien ils sont. Pour tous les autres, et c'est ce qu'ils disent quand ils font l'estimand un peu compliqué sans ceci, sans cela, ils ont exclu de l'estimation de l'effet tout ce qu'il s'est passé pendant cette période d'arrêt.

Mme le Dr STIELTJES.- J'allais dire la même chose, sûrement moins bien, mais je voulais dire que j'avais cru comprendre que, puisque pour eux l'efficacité se résume à comparer le bras 1

au bras 2, ils n'avaient mesuré l'efficacité qu'à partir de la reprise de l'essai. On ne sait même pas ce qu'il s'est passé avant. Est-ce que je me trompe ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'ai compris que pour le bras contrôle, ils disent que le nombre d'hémorragies est compté de la randomisation jusqu'au début du traitement par concizumab. Dans le bras concizumab, ils disent que c'est du début du nouveau schéma posologique jusqu'à la date de l'analyse primaire. Ils n'ont donc pas la même date initiale de mesure des événements.

Mme le Dr STIELTJES.- Oui, c'est cela.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Nous n'avons donc pas vraiment la réponse.

Mme le Dr STIELTJES.- Non.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- L'autre question concerne l'augmentation des fragments de prothrombine et des D-dimères. Est-ce que cela a été mesuré également dans la population des hémophiles non traités ?

Mme le Dr STIELTJES.- Je ne me souviens pas du tout. Je ne pense pas. Je vous avoue que cela m'a échappé, mais si on dose le facteur quand les patients s'injectent du FEIBA ou du NOVOSEVEN, puisqu'ils étaient à la demande avec ces médicaments, il faut qu'on arrive à les prélever. Je ne sais pas, il faudrait vérifier. Ce qui est sûr, c'est que normalement, les patients n'ont pas de D-dimères et de F1+2. Cela a déjà été fait dans d'autres essais cliniques. Ils n'en ont pas à l'état basal quand ils sont en prophylaxie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Jean-Christophe Mercier ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Sylvie a fait allusion au fait que cet article a été publié dans le New England du 31 août. Cela m'a quand même frappé de voir que dans les 20 centres, si je les ai bien identifiés, ils sont vraiment d'une hétérogénéité tout à fait considérable, avec des pays de développements différents.

Le deuxième point, c'est que l'article a été finalement écrit par une compagnie qui s'appelle Achilles Medical, complètement payée par la compagnie, et on se contente de dire que les auteurs ont certifié la véracité des données. Moi, je me laisse penser qu'on a passablement trituré, manipulé, et on voit bien l'hétérogénéité que tu remarques, Sylvie, et que Natalie Stieltjes pointe du doigt. On ne sent pas quelque chose de très solide, rien que sur ce détail peut-être périphérique. C'est en tout cas ce qui m'a frappé.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai, c'est important.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Surtout que cela m'a étonnée de voir qu'il faut aller chercher un supplément pour trouver la distribution d'âge, de sexe et d'ethnie. Je crois qu'il n'y a pratiquement rien d'autre dans le supplément du New England. Il n'y a pas de description des populations incluses dans cet article.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Absolument. C'est très, très particulier.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous prenons une dernière question de Jean-Christophe Lega.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- On a une modification du schéma posologique suite à la survenue d'événements thrombotiques extrêmement sérieux. Une thrombose rénale, ce n'est quand même pas rien. L'estimand final est-il produit exclusivement après la modification du schéma posologique ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Ok, donc c'est le bras contrôle, pour le coup, qui inclut l'ensemble des événements sur la période ? Merci beaucoup.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Madame Stieltjes, pour vos explications et vos réponses à nos questions. Merci et bonne fin de journée. Au revoir.

(Natalie Stieltjes quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Zut, je voulais lui demander une chose. Nous pouvons en discuter entre nous. Au niveau du Bureau, nous nous sommes posé la question de restreindre le périmètre à l'hémophilie B en dernier recours. Je ne sais pas ce que tu en penses, Sylvie, mais cela nous paraissait être pertinent. Nous allons essayer de faire revenir Madame Stieltjes. Je suis désolé. Aviez-vous d'autres questions ou commentaires ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je pense qu'elle a été claire là-dessus, sur le fait que d'abord, dans l'hémophilie A ils sont moins sévères et il y a une alternative. Je pense qu'elle l'a dit clairement dans sa présentation.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'entends bien au niveau des faits, mais est-ce que nous limitons le périmètre ? Moi, cela me paraît adapté.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'avais l'impression qu'elle voulait que pour les hémophiles A, le dernier recours, ce soit ceux qui ne pouvaient pas recevoir d'émicizumab.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est plus clair pour l'hémophilie A, mais notre idée était de faire pareil pour la B.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il nous semblait difficile d'arriver à définir correctement ce périmètre.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord avec toi. Le chef de projet l'a rappelé.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Ils demandent l'accès précoce. N'est-ce pas ? Y a-t-il une urgence à l'accès précoce ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Si nous le prenons, oui. Nous devons le redéfinir. Nous pouvons le réduire, mais nous ne pouvons pas l'élargir, donc nous pouvons tout à fait le limiter au dernier recours pour l'hémophilie B. Jean-Christophe ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Oui. Dans la suite de ma question, est-ce que vous pensez qu'il pourrait y avoir une surestimation de la balance bénéfice/risque, puisque les patients ont

fait des événements initiaux qui ont été exclus de l'analyse dans le bras expérimental ? C'était donc les populations à plus haut risque et on peut parfaitement imaginer que ce n'est pas la réduction posologique qui a occasionné l'absence d'événement grave, mais parce qu'on avait déjà fait les patients, quelle que soit la posologie. Est-ce que vous me suivez ? Est-ce un raisonnement qui paraît valide ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- En plus, c'est un essai en ouvert. Cela fait plusieurs dossiers que je vois sur l'hémophilie et j'ai l'impression que c'est quand même lié à l'exposition, les saignements, puisqu'ils ne sont pas tous spontanés. Ils peuvent être provoqués par un geste quel qu'il soit ou par la vie quotidienne et il me semble avoir entendu aussi que l'âge était un facteur qui pouvait modifier la survenue d'hémorragies chez les hémophiles. Comme il y a une différence d'âge qui défavorise le bras contrôle, je me suis demandé dans quelle mesure cela ne pouvait pas expliquer aussi un taux de saignements plus élevé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le chef de projet n'arrive pas à la joindre. Je pense que compte tenu de ce qu'elle a dit, si cela vous paraît correct, nous pouvons limiter les hémophiles B en derniers recours.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Que disons-nous sur la surveillance, sur les facteurs de risque ? Est-ce bien décrit dans les RCP ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- J'ai vu l'obésité et l'hypertension comme facteurs de risque de thrombose, mais ce sont des facteurs de risque extrêmement modérés. On ne peut pas imaginer que cela induise des événements tels qu'ils ont été décrits.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, et là, je me demande si on doit inclure les facteurs de risque dans l'accès précoce.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Vous parlez plutôt d'un suivi des données de tolérance.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, au niveau du PUT, d'autant que c'est un accès précoce pré-AMM, si je me rappelle bien. Je ne sais pas si cela fait partie du PUT, les complications associées aux comorbidités (obésité, hypertension, etc.).

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans le PUT, il me semble qu'il y a un recueil. Il faudra que je vérifie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il faut peut-être revoir cela, pour voir si on peut suivre les facteurs de risque.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Combien y a-t-il de patients attendus ? Il me semble que cela ne faisait pas beaucoup de patients, quand même.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non,

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Il y en a eu trois ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans l'accès compassionnel ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Oui.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y en a eu un sous ATU nominative, et après, cela a basculé en traitement compassionnel.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Il y a eu un patient traité en ATU nominative et trois patients traités en accès compassionnel.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Sur les trois dernières années, donc il n'y a pas trop de craintes à avoir. C'est quand même de la médecine personnalisée.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, surtout si on précise que c'est une dernière ligne pour les deux formes d'hémophilie.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Pouvons-nous savoir ce que pense l'ANSM du bénéfice/risque ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Ils est favorable. Même en pré-AMM, nous avons toujours le B/R favorable de l'ANSM. Pour ne rien te cacher, nous avons tardé à l'avoir. Nous l'avons eu hier ou lundi.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous avons eu la décision hier.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous ne l'avons eu qu'hier. Je ne sais pas si c'est parce qu'il était très discuté mais nous l'avons eu de manière certaine hier.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Finalement, nous allons nous prononcer dans le libellé de l'ANSM, pratiquement.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je trouve cela très gênant.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est un médicament où on marche un peu sur des œufs, c'est sûr, mais je pense que si nous le limitons dans les deux cas au dernier recours, nous limitons quand même un peu les risques.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Sait-on définir le dernier recours de façon claire ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est l'échec de NOVOSEVEN. C'est cela ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est une question que nous nous sommes posée.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Sans avoir de données.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous n'avons pas de données.

M. le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il des recommandations ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y a le PNDS qui a été actualisé en 2023.

M. le Pr COCHAT, Président.- Pour les deux ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, il est regroupé. Globalement, vu que c'est problématique, il y a une partie spécifique sur la mise en place d'une prophylaxie au long cours chez les patients avec hémophilie. Dans l'hémophilie A, comme le disait Natalie Stieltjes, en première ligne c'est l'émicizumab. Ensuite, ils citent les deux agents by-passants, NOVOSEVEN et FEIBA, sans les hiérarchiser.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est qu'ils n'avaient sûrement pas de quoi les hiérarchiser.

Un chef de projet, pour la HAS.- Voilà. Dans l'hémophilie B, cela reprend ce que disait Natalie et c'est assez consensuel. On n'a que les deux agents by-passants, NOVOSEVEN et FEIBA, en notant que la première intention, c'est NOVOSEVEN parce qu'il n'y a pas de facteur IX. Il y a du facteur IX dans le FEIBA qui peut relancer la réponse des inhibiteurs et faire des réactions allergiques.

M. le Pr COCHAT, Président.- Donc cela peut être la dernière ligne par rapport à ce PNDS. C'est vrai que cela correspond bien à ce qu'elle a dit. C'est difficile de fixer une dernière ligne autrement que par le PNDS quand il y en a. Ce serait le dernier recours en faisant référence au PNDS, pour répondre à la question de Hugues. Je propose que nous votions sur cette base-là, c'est-à-dire A et B en même temps, en dernière ligne, la ligne étant fixée par le PNDS. Nous votons pour ou contre et nous reviendrons dessus s'il y a besoin.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Ce sera utilisé par ceux qui s'occupent d'hémophilie au quotidien.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y avait 13 voix pour et 7 voix contre.

M. le Pr COCHAT, Président.- Bon. C'est la première fois que nous avons un vote comme cela, qui est pour, mais hyper prudent. C'est adapté à un dossier difficile. Comme l'a dit Sylvie Castaigne, c'est vrai que ce ne sont que des experts qui vont initier ces traitements et je pense que c'est un garde-fou important. Ce que tu as dit est important.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Oui. Pour les hémophiles avec inhibiteur, je pense qu'il y a toujours un avis de l'hémophilologue.

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

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Il n'y en a que trois. Il n'y a eu que trois patients traités.

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

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- En droit commun, quand il aura l'AMM, ce ne sera pas simple non plus.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Pourrons-nous recevoir le rapport de l'ANSM ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Il a dû vous être transmis hier.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il a été transmis hier