



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 septembre 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 – Audition – Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous les faisons entrer.

(Aleksandra Zagorska, Valeria Marcos et Hervé Chambost rejoignent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames de BIOMARIN. Nous allons revoir le dossier de ROCTAVIAN à votre demande. Ce dossier va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez quinze minutes précises pour votre présentation et dix minutes tout aussi précises de temps d'échange avec nous. Je crois que vous attendiez une autre personne, mais je ne sais pas si elle est là ou non. Nous n'avons que deux personnes de chez vous.

Mme MARCOS.- Je suis ici présente.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Monsieur Chambost, vous nous entendez aussi ?

M. le Pr CHAMBOST.- Oui, très bien, merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons y aller. Je passe la parole au chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous recevez aujourd'hui le laboratoire dans le cadre de la demande d'inscription de la spécialité ROCTAVIAN. Vous aviez adopté l'avis relatif à cette inscription le 19 juillet dernier. Pour rappel, c'est la première thérapie génique indiquée dans la prise en charge de l'hémophilie A dans l'indication précise suivante : traitement de l'hémophilie A sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs de facteur VIII et sans anticorps détectables au virus adénoassocié de sérotype 5 (AAV5).

Pour rappel, il s'agit d'une AVM conditionnelle qui a été obtenue en août 2022. Le premier renouvellement a été validé cet été. Pour ce dossier, nous avons fait appel à une expertise externe du Docteur Valérie Roussel-Robert. En interne, Sylvie Chevret avait évalué le dossier.

Je fais un bref rappel des données et des éléments qui avaient motivé les conclusions de la commission.

Pour rappel, les données disponibles reposaient essentiellement sur une étude pivot monobras avec un suivi d'au moins 3 ans et une étude de recherche de dose qui n'avait inclus que des patients, avec un suivi plus important d'au moins 6 ans.

Je fais un rappel des conclusions de la CT. Vous aviez conclu, sur la base des données disponibles, à un SMR important dans le périmètre de l'indication, à l'absence d'ISP ainsi qu'à une ASMR V dans la stratégie thérapeutique qui comprend les CCP, à savoir les concentrés de facteur VIII et l'émicizumab.

Je fais quelques rappels sur les données et les éléments qui ont motivé votre décision. L'ASMR était notamment motivée par les données cliniques issues de l'étude pivot non comparative et conduite en ouvert, démontrant l'efficacité de ROCTAVIAN à 52 semaines post-

administration en matière d'augmentation des taux de facteur VIII et de prophylaxie des saignements traités par facteur VIII dans une population de 134 patients adultes. Vous avez également pris en compte la qualité non optimale de cette démonstration - Sylvie Chevret pourra revenir dessus si vous le souhaitez - devant conduire à considérer ces résultats avec prudence et uniquement à titre descriptif.

Vous aviez également pris en compte les incertitudes sur le maintien de l'efficacité à long terme, compte tenu du déclin de l'activité de facteur VIII observée après environ 6 mois, avec à 3 ans post-administration, 34,3 % des patients de l'étude pivot qui avaient atteint un taux de facteur VIII inférieur à 5.

Vous aviez également pris en compte les incertitudes sur le profil de tolérance du fait d'un recul limité, en particulier les risques potentiels de thrombose et de malignité avec, pour rappel, un cas de carcinome hépatocellulaire survenu dans l'étude pivot. Vous aviez également pris en compte les incertitudes quant à l'impact des atteintes hépatiques fréquentes sur l'expression du transgène du facteur VIII en notant que pour rappel, au cours de l'étude pivot, 90 % des patients avaient rapporté une augmentation du taux d'ALAT à 3 ans avec près de 80 % des patients qui avaient nécessité un traitement corticoïde d'une durée médiane de 33 semaines.

Le dernier élément pris en compte est l'absence de données comparatives robustes versus les alternatives actuellement utilisées, en notant que le laboratoire avait fourni une comparaison intra-patients entre une prophylaxie par facteur VIII reçue avant inclusion dans l'étude pivot versus la prophylaxie par ROCTAVIAN. Néanmoins, la supériorité n'avait pu être considérée comme établie à partir des données compte tenu des limites importantes de l'étude pivot.

Voilà pour les rappels que je souhaitais vous faire.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci. C'est à vous.

Mme ZAGORSKA. - Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs, bonjour. Nous vous remercions d'avoir accepté la tenue de cette audition portant sur le niveau d'ASMR de ROCTAVIAN, une thérapie génique indiquée dans l'hémophilie A sévère chez des patients adultes, sans antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII et sans anticorps détectables versus virus adénoassocié de sérotype 5.

Je m'appelle Aleksandra Zagorska, je suis directrice accès au marché chez BIOMARIN France. Je suis accompagnée du Docteur Valeria Marcos, Directrice médicale chez BIOMARIN France et de l'expert clinique, le Professeur Hervé Chambost.

Dans la réunion du 19 juillet, comme cela a été dit par le chef de projet, la commission a octroyé à ROCTAVIAN un SMR important et une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les concentrés de facteur VIII, émicizumab.

Nous souhaitons aujourd'hui présenter un éclairage complémentaire à la commission concernant la méthodologie de l'étude pivot de ROCTAVIAN et son impact sur la vie des patients atteints d'hémophilie A sévère.

Nous sollicitons une revendication sur le niveau d'ASMR, avec une ASMR IV versus concentrés de facteur VIII et une ASMR V versus émicizumab.

Je laisse maintenant la parole au Professeur Chambost.

M. le Pr CHAMBOST.- Merci. Bonjour, Monsieur le Président et Mesdames et Messieurs les représentants de la commission. Je vais vous rapporter ma vision sur cette étude.

Je suis Hervé Chambost, responsable du centre de ressources et de compétences des maladies hémorragiques, labellisé dans mon service à l'AP-HM à Marseille. Je suis co-responsable scientifique du dispositif FranceCoag qui comporte le registre de la filière maladies hémorragiques et le suivi de cohorte, notamment pour les patients hémophiles sévères.

J'ai eu l'opportunité de participer à l'essai de développement de ROCTAVIAN dont nous parlons aujourd'hui, avec la chance d'inclure et de traiter deux patients. Je vous ferai une présentation succincte après ce qui a déjà été dit, et je vous en remercie sur le schéma de l'étude, en insistant sur le caractère très sélectif des critères d'inclusion, des patients tous hémophiles A sévères, avec moins de 1 % de facteur 8, traités en régime de prophylaxie de longue durée, c'est-à-dire avec des injections intraveineuses, plurihebdomadaires, de concentrés de facteur VIII, et ceci pendant au moins 12 mois avant la thérapie génique, sans aucun antécédent d'anticorps inhibiteur anti-facteur VIII et sans atteinte hépatique évolutive.

A ces critères déjà sélectifs s'ajoute un nouveau filtre au screening, lié à l'existence ou non d'une immunité anti-AAV5, ce virus étant le vecteur utilisé pour la thérapie génique. On excluait donc les patients séropositifs pour l'AAV5.

L'étude comportait une phase d'observation de 12 mois avant thérapie génique sous prophylaxie, en enregistrant les injections prophylactiques, les événements intercurrents et en particulier hémorragiques et leurs traitements curatifs.

Pour un premier groupe de 22 patients, ces données ont été recueillies rétrospectivement alors que pour le groupe dit « rollover », le recueil rétrospectif était de 6 mois, suivi d'une observation prospective sous prophylaxie recueillie dans le cadre de l'étude.

La thérapie génique consistait en une perfusion one shot du médicament, suivie d'un arrêt de prophylaxie à 4 semaines selon le protocole, et d'une prévision de 5 années de surveillance basée sur les dosages de facteur VIII, l'enregistrement des saignements et des traitements intercurrents par concentrés de facteur VIII, avec un décompte annualisé de ces deux paramètres.

L'étude comportait aussi un suivi resserré de la toxicité hépatique, avec des recommandations protocolaires de réactivité pour l'initiation d'une corticothérapie, puisqu'on démarrait ces corticoïdes dès l'augmentation de la transaminase GP au-delà de 1,5 fois le taux basal du patient, et pas le taux normal de transaminases.

Une analyse intermédiaire était réalisée à 26 semaines, suivie d'une analyse finale à 1 an. Nous avons ensuite eu une communication des résultats à un rythme annuel. Le dossier que vous avez étudié est celui des résultats à 3 ans et le recueil des résultats à 4 ans est en cours de finalisation.

En ce qui concerne les questions posées à propos de la méthodologie, j'apporterai un éclairage sur trois points. D'abord, sur l'étude ouverte, même si elle ne peut pas prétendre atteindre la puissance d'une étude en aveugle, c'est la méthodologie habituelle dans le domaine de l'hémophilie et pour le développement des médicaments de l'hémophilie.

Il ne serait pas réalisable ni concevable sur le plan éthique, pour deux traitements aussi différents qu'une injection unique de thérapie génique par rapport à des injections intraveineuses plurihebdomadaires, d'imposer des injections intraveineuses régulières de placebo au groupe thérapie génique ni même d'imposer une surveillance biologique rapprochée au groupe prophylaxie alors que c'est un traitement de référence bien connu.

De plus, la méconnaissance du traitement reçu et du niveau de correction du taux de facteur VIII rendrait la prise en charge de tout accident hémorragique très hasardeuse, mettant même en danger potentiellement le patient.

Sur le fait que le patient soit son propre contrôle, c'est aussi une pratique habituelle dans le domaine de l'hémophilie. Cela permet de se prémunir de l'hétérogénéité interpatients, à savoir d'une part une hétérogénéité sur le phénotype hémorragique, avec des composantes liées au patient lui-même, mais aussi à l'environnement, avec une différence d'exposition au risque hémorragique traumatique par exemple, selon l'activité, et d'autre part une hétérogénéité sur les habitudes en autotraitement, sur la réalisation des injections intraveineuses de facteur VIII pour lesquels le patient peut être plus ou moins réactif sur l'indication à s'injecter en cas de traumatisme ou de saignement.

Le troisième point est celui du critère d'évaluation principal. La modification du taux de facteur VIII semble adaptée pour ce critère puisqu'il s'agit du paramètre qui définit l'hémophilie et qui la classe selon les formes de sévérité. Ce classement a été précisé par les sociétés savantes et est rappelé lors de la récente mise à jour du PNDS avec des formes sévères en dessous de 1 % et des formes dites mineures au-dessus de 5 %. On pourrait même dire que le taux stabilisé au-dessus de 40 % pourrait être la définition de la guérison.

En ce qui concerne le critère principal, la variation du taux de facteur VIII à 1 an est analysable chez 132 patients avec une médiane très significativement augmentée à 23,9 unités par décilitre, ce qui est bien au-delà du seuil de l'hémophilie mineure. Sur les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés, on observe aussi une évolution drastique à 1 an par rapport à la période sous prophylaxie par concentrés de facteur VIII avec une réduction du taux annualisé de consommation de concentrés de facteur VIII de 98,9 % et une réduction du nombre de saignements traités sur 1 an qui se chiffre à 83,4 % avec 4,8 saignements sous prophylaxie et 0,7, donc moins de 1, la première année qui suit la thérapie génique.

Sur l'analyse d'efficacité à 3 ans sur le critère principal, on observe effectivement une diminution progressive du taux de facteur VIII qui passe de 23,9 % la première année à 11,65 % la deuxième année et 8,23 % à 3 ans. Pour les 17 premiers patients analysés à 4 ans, le taux est de 16,4 %. Je n'insisterai pas sur le fait qu'il semble exister une inflexion de cette diminution du taux de facteur VIII dans le temps, mais surtout sur le fait qu'on observe, à 3 ans, le maintien de deux tiers des patients au-dessus du seuil de 5 % qui définit l'hémophilie mineure, ce qui est évidemment un critère important.

En ce qui concerne les critères de jugement secondaires évalués sur les 112 patients du groupe rollover, on observe une diminution de l'utilisation des concentrés de facteur VIII de 96,8 % au-delà de 3 ans, en notant que 87,3 % des patients ne sont pas revenus à un traitement prophylactique. Les saignements ont eux aussi diminué de manière très significative, avec une baisse de 82,9 %. Cela s'accompagne d'une augmentation de la proportion de patients avec absence totale de saignement, qui passe de 32 % sous prophylaxie à 58,2 % après 3 ans de thérapie génique.

Sur la tolérance, la diapositive suivante montre de bons résultats à 3 ans pour les 134 patients traités, avec 91,8 % de patients qui ont eu au moins un événement indésirable en rapport avec le traitement et 63 événements indésirables graves qui ont été déclarés chez 32 patients, soit 24 % des patients. 6 sont rapportés au médicament chez 5 patients.

L'événement indésirable le plus significatif est l'augmentation des transaminases sous une forme bénigne, avec 72 % de grade 1, et qui a justifié une corticothérapie chez 106 patients avec une durée rapportée assez variable, avec une médiane à 230 jours.

On n'observe aucune survenue d'inhibiteurs ni de thrombose chez la totalité des patients. En ce qui concerne les cancers, aucun n'a été relié à la thérapie génique.

Je voudrais passer quelques minutes à illustrer l'expérience vécue avec les deux patients marseillais que j'ai pris en charge depuis leur enfance et qui ont bénéficié de la thérapie génique à l'âge adulte par ROCTAVIAN. Je voudrais d'abord redire que le caractère très stringent de la sélection ressort bien des chiffres, puisqu'à partir de 50 patients répondant aux critères de sélection (les adultes avec hémophilie A sévère sans antécédent d'inhibiteur sous prophylaxie identifiés dans la tranche que j'avais choisie de 20 à 55 ans), 9 ont déclaré une motivation certaine et une disponibilité suffisante pour participer à l'étude. 3 de ces patients avaient le profil sérologique compatible et étaient séronégatifs pour la AAV5, et seulement 2 ont pu être traités.

Ayant vu ces deux patients très récemment pour leur visite à 4 ans, je peux attester des mêmes résultats très favorables, avec pourtant des niveaux de correction biologiques assez différents pour les deux, puisque le premier a des taux qui fluctuent entre 5 % et 10 % selon les dosages et le second entre 25 % et 30 %.

Les saignements chez ces deux patients sont exceptionnels, puisque l'un deux, sur 4 ans, a eu un saignement, et l'autre deux, dans tous les cas d'origine traumatique. Des injections complémentaires de facteur VIII ont été réalisées a minima pour des interventions chirurgicales dont a bénéficié un des patients ou pour des gestes invasifs chez l'autre. L'évolution a été simple. Nous n'avons aucune indication, dans ce tableau, de retour à une prophylaxie. Ces deux patients ont reçu une corticothérapie de plusieurs mois, sans effet secondaire notable et sans séquelles à plus long terme.

Le résultat le plus impressionnant est probablement le vécu, en termes de santé perçue et de qualité de vie. Selon leur déclaration, ces patients ne se sentent plus malades, non seulement parce qu'ils n'ont plus d'injections, mais surtout parce qu'ils se sentent mieux protégés, n'appréhendent plus de saigner sans savoir quand et de devoir interrompre une journée de travail ou renoncer à une activité.

Leurs déclarations récentes, c'est qu'ils se surprennent à ne pas avoir pensé une seule fois dans la journée à l'hémophilie alors que c'était quelque chose de pesant au quotidien au préalable.

Je terminerai en disant ce que je retiens de cette étude et surtout ce que j'en attends pour la mise à disposition de ROCTAVIAN pour les patients. Je pense très sincèrement que la population éligible devrait rester très limitée. Ce n'est pas une pensée personnelle, ce sont des discussions que nous avons eues au niveau du centre de référence et de la filière, avec des décisions de traitement partagées avec le patient et qui susciteront des discussions approfondies et des indications qui seront aussi très encadrées, par exemple par une validation en RCP nationale.

Malgré les résultats déjà patents en lien avec les innovations thérapeutiques récentes - on a cité l'émicizumab par exemple -, certains patients identifient des besoins non couverts en se référant aux contraintes du traitement injectable, mais surtout aux contraintes liées aux incertitudes du quotidien, du fait d'un ressenti de couverture insuffisante avec survenue d'accidents hémorragiques imprévus malgré leur traitement prophylactique.

L'attente est en partie celle d'une guérison, la normalisation du taux, et on observe bien que ce n'est pas le cas du tout pour tous les patients, mais surtout une transformation du phénotype clinique avec disparition des saignements. Mon observation et le témoignage des patients en succès de thérapie génique mettent en évidence un ressenti assez inédit pour moi. Cela fait 35 ans que je prends en charge des patients hémophiles. Lorsqu'on tente de relativiser auprès des patients en rappelant le caractère partiel de la correction du taux de facteur VIII, les incertitudes sur le plus long terme, en tout cas ceux que je connais déclarent que la connaissance de cette situation n'aurait pas fait changer leur demande de recevoir la thérapie génique.

Je vous remercie pour votre attention et je suis évidemment disponible pour les questions ultérieures.

Mme ZAGORSKA.- Pour conclure, compte tenu de la reconnaissance par la commission de l'existence du besoin médical partiellement couvert à disposer d'alternatives aussi efficaces et bien tolérées qui permettent de réduire les contraintes liées à une prophylaxie au long cours, et considérant :

- la méthodologie d'étude pivot qui est adaptée à l'hémophilie sévère et à la thérapie génique ;
- le bénéfice clinique démontré versus prophylaxie régulière avec concentrés de facteur VIII ;
- les données limitées à ce jour versus émicizumab ;
- le bon profil de tolérance ;

BIOMARIN sollicite la modification suivante de l'ASMR : le maintien d'une ASMR V versus émicizumab et la reconnaissance d'une amélioration mineure, donc d'une ASMR de niveau IV, versus les concentrés de facteur VIII. Je vous remercie pour votre attention.

M. le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des questions ou des commentaires ? J'ai une petite question pour Monsieur Chambost. Comment expliquez-vous, en termes de physiopathologie, l'effritement de l'efficacité d'une thérapie génique avec le temps, et finalement, pourquoi aussi rapidement ? Cet effritement est relativement rapide.

M. le Pr CHAMBOST.- C'est sûr que c'est l'un des obstacles persistants de ces modèles de thérapie génique. J'avoue qu'il y a 20 ans, lorsqu'on parlait de thérapie génique aux patients, on espérait les rendre hémophiles mineurs à 5 %. Aujourd'hui, ils restent hémophiles mineurs au-delà du seuil de 5 % à 3-4 ans.

Concernant la diminution, on a une réaction inflammatoire initiale qui très probablement joue, et c'est la raison pour laquelle la corticothérapie est dégainée très rapidement en cas d'augmentation des transaminases avec probablement un risque de rejet, mais c'est quand même une réaction très partielle, et comme on l'a vu, il faudra évidemment plus de patients pour faire des courbes, mais cette diminution, qui a été importante entre 1 an et 2 ans, l'est moins au fil du temps. Très sincèrement, je ne suis que deux patients, mais c'est quelque chose qui n'a aucun retentissement clinique entre 6 mois post-thérapie génique et 4 ans post-thérapie génique.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord. A priori, il n'y a pas d'autres questions de la part de la CT. C'est que vous avez été clairs. Nous vous remercions et nous vous souhaitons une bonne journée.

(Aleksandra Zagorska, Valeria Marcos et Hervé Chambost quittent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous maintenant des commentaires ou des questions ? Cela n'a pas apporté énormément par rapport à l'évaluation qui avait été faite. Le Bureau proposait de s'en tenir au maintien de l'avis initial. Les arguments n'ont pas vraiment changé. Si vous n'avez pas de commentaire, nous pouvons passer au vote sur le maintien ou non.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Vous êtes 22 pour le maintien de l'avis.