



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 31 janvier 2024

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen — Pré-AMM — Première demande - EFANES OCTOCOG ALFA (ALTUVOCT)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous allons passer à ALTUVOCT, la demande pré-AMM. Nous avons deux rapporteurs externes. Sont-ils présents ?

Mme LUZIO, pour la HAS.- Non.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- En principe, c'est 15 heures 15, donc nous avons trois minutes.

(Mme le Dr Natalie Stieltjes et Mme le Dr Annie Harroche rejoignent la séance.)

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. Dans le cadre de l'examen de cette spécialité et à titre exceptionnel compte tenu de sa compétence pédiatrique reconnue et de ses connaissances sur une maladie complexe et sur l'indication faisant l'objet de l'expertise, la commission a souhaité auditionner le Docteur Harroche.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Mesdames Stieltjes et Harroche, bonjour et bienvenue à cette évaluation. Nous allons examiner un nouveau facteur VIII, ALTUVOCT, dans le traitement de l'hémophilie A. Notre chef de projet va présenter le dossier. Ensuite, vous serez nos rapporteurs externes et nous aurons une analyse méthodologique faite par le Professeur Sylvie Chevret.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui une demande d'accès précoce pré-AMM pour la spécialité ALTUVOCT. Il s'agit d'un nouveau facteur VIII recombinant qui inclut comme nouveauté deux polypeptides XTEN, avec l'objectif d'en allonger la demi-vie. Cela fait partie des facteurs VIII dits à demi-vie prolongée. Les indications pour lesquelles l'ANSM a octroyé un BR positif sont les suivantes :

- la prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A sévère et sans inhibiteur, insuffisamment protégés par une prophylaxie bien conduite par les traitements existants (facteurs VIII et/ou émicizumab, donc HEMLIBRA) ou inéligibles à ces traitements et à risque hémorragique pouvant engager le pronostic vital ou entraîner une détérioration musculo-articulaire ou organique irréversible ;
- le traitement des épisodes hémorragiques survenus dans le cadre d'une prophylaxie par efanesoctocog alpha, donc ALTUVOCT.

À l'appui de cette demande d'accès précoce pré-AMM, on nous a déposé les rapports finaux de deux études cliniques. La première, XTEND-1, a été conduite chez les patients de 12 ans et plus. La deuxième, l'étude XTEND-Kids, est conduite chez des patients de moins de 12 ans. Il s'agit de deux études de phase 3, non comparatives au sens où il n'y a pas de comparaison entre les bras, ouverte et multicentrique. L'étude XTEND-1 comprenait deux bras. Il s'agissait d'un bras de patients traités par prophylaxie au long cours, donc une prophylaxie hebdomadaire avec ce nouveau produit, à savoir une injection tous les 7 jours, ainsi qu'un

bras traité à la demande. Dans l'étude chez l'enfant de moins de 12 ans, tous les patients recevaient une prophylaxie hebdomadaire par ce nouveau facteur VIII.

L'objectif principal était un objectif d'efficacité dans l'étude XTEND-1 et un objectif de tolérance chez les patients plus jeunes.

Les populations incluses dans ces études étaient des hémophiles A sévères sans inhibiteur déjà traités auparavant par facteur VIII en notant que dans l'étude XTEND-1, le bras prophylaxie incluait uniquement des patients recevant déjà une prophylaxie avant l'inclusion, et c'était également le cas pour tous les patients inclus dans l'étude pédiatrique.

On note qu'en termes d'analyse statistique, il y a eu des analyses qui ont été conduites dans l'étude XTEND-1, avec les analyses principales qui portaient sur la démonstration de l'efficacité en prophylaxie, avec notamment des comparaisons intraindividuelles dans le bras prophylaxie. S'agissant des données dans le traitement des saignements, il s'agissait d'analyses purement descriptives. Pour l'étude XTEND-Kids chez les moins de 12 ans, c'était uniquement des analyses descriptives.

J'aborde les résultats finaux. Nous avons les rapports finaux de ces études. S'agissant des résultats sous prophylaxie, dans l'étude conduite chez les patients de 12 ans et plus, il s'agissait du critère de jugement principal d'évaluation, à savoir le taux de saignements traités annualisé moyen estimé, qui a été de 0,71 dans l'étude, uniquement mesuré dans le bras prophylaxie. D'après le protocole de l'étude et le plan d'analyse statistique, on pouvait conclure à l'efficacité si la borne supérieure de l'intervalle de confiance était inférieure à 6, ce qui était le cas.

Ces résultats ont été observés après une durée moyenne de traitement d'environ 50 semaines. On pourra également noter qu'au cours de cette période, 64 % des patients qui ont été traités par ALTUVOCT n'ont présenté aucun saignement traité versus 36,1 % avant l'inclusion.

Le protocole prévoyait également une séquence hiérarchisée de tests qui incluait des comparaisons intraindividuelles des TSA entre le bras prophylaxie versus les TSA historiques sous facteur VIII qui ont été recueillies dans le cadre d'une étude observationnelle préalable ad hoc. Dans le cadre de ces analyses, la non-infériorité a été démontrée puis la supériorité d'ALTUVOCT versus la prophylaxie antérieure par facteur VIII avec un rapport des TSA de 0,23, en notant une différence moyenne absolue estimée à -2,27 saignements par an.

S'agissant des données dans le contrôle des saignements intercurrents, on notera qu'une majorité des saignements dans les deux études ont été contrôlés par une seule injection et qu'il y a eu également une évaluation par les patients et/ou les aidants jugée bonne à excellente pour la majorité des saignements traités. On nous a versé également des données évaluant la qualité de vie ou plus exactement des symptômes de la maladie, avec des comparaisons statistiques avant/après prévues dans l'étude chez les patients de plus de 12 ans, mais qui sont non recevables. Sylvie reviendra éventuellement sur les différentes limites.

En termes de tolérance, aucun inhibiteur anti-facteur VIII n'a été détecté au cours de ces études, en notant qu'il s'agissait du critère de jugement principal de l'étude chez l'enfant de moins de 12 ans, avec un profil marqué par des céphalées et des arthralgies, et aucun cas grave d'effet indésirable de type hypersensibilité ou allergie.

S'agissant du plan de développement et du PUT, le plan de développement reposait sur les données essentiellement qu'on a à notre disposition dans le cadre de cet examen, à savoir les résultats finaux des deux études de phase 3. Nous attendons uniquement dans cette indication les résultats de l'étude d'extension qui inclut les patients de ces études de phase 3, donc ce sera un suivi en ouvert. Il y a également une étude dite de phase 3b monobras qui a pour objectif d'évaluer l'impact de ce nouveau facteur VIII sur l'activité physique des patients.

Nous pourrions revenir plus tard sur le PUT. Nous souhaiterions pouvoir discuter avec vous, en cas d'accès précoce octroyé, du recueil de données sur les PRO et sur un des critères de non-éligibilité pour l'instant proposé par le laboratoire dans le PUT.

Concernant les points de discussion sur ces données qui seront discutés avec les experts, le premier, c'est le fait que les populations évaluées sont différentes de la population revendiquée pour l'AP, qui pour rappel est une population en impasse thérapeutique. Il y a effectivement de fait le design ouvert et non randomisé des études qui ont été fournies et toujours un recul limité pour la tolérance notamment au regard du risque d'immunogénicité avec cette nouvelle molécule.

Comme l'a dit Michel Clanet, pour ce dossier, nous avons fait appel à deux expertes extérieures, les docteurs Stieltjes et Harroche, et en interne, à l'expertise de Sylvie Chevreton. Nous n'avons pas reçu de contribution d'association de patients.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Effectivement. Je donne la parole à Madame Stieltjes.

Mme le Dr STIELTJES.- Je vous remercie de m'avoir invitée à donner mon avis, encore que je n'ai jamais eu à parler sur une question d'accès précoce, mais enfin bon, je donne l'avis sur le médicament lui-même. Je prends le schéma qui m'a été proposé et je commence par vous rappeler brièvement pour la énième fois de quelle maladie il s'agit.

C'est l'hémophilie A, qui est une maladie hémorragique constitutionnelle à transmission génétique liée à l'X, qui touche donc essentiellement les garçons, due à un déficit en facteur VIII de la coagulation. L'incidence est de 1 sur 4 000 garçons à la naissance, avec environ 30 % de formes sévères. Les formes sévères dont une sous-population est concernée par cet accès précoce s'expriment très tôt dans la vie. Elles sont responsables de manifestations hémorragiques spontanées ou après traumatisme parfois minime. Les saignements intra-articulaires (ou hémarthrose), quasi pathognomoniques, surviennent dès l'âge de la marche.

En l'absence de traitement ou de prévention, leur répétition aboutit en quelques années à une arthropathie hémophilique, c'est-à-dire des douleurs chroniques, des destructions articulaires sources de handicap rapidement majeur, et qui peuvent d'ailleurs être aggravées par la survenue de saignements intramusculaires.

Par ailleurs, chez ces patients, le pronostic vital peut être mis en jeu à tout moment en cas de saignement interne, spontané ou post-traumatique, notamment crânien ou abdominal, ou chirurgie.

Pour dire que le traitement change tout, l'espérance de vie des patients atteints d'hémophilie A sévère est globalement inférieure à 10 ans dans les pays qui ne disposent pas de moyens thérapeutiques et à l'heure actuelle dans les pays développés, notamment la France, elle rejoint celle de la population générale.

La prise en charge dans les pays qui ont les moyens a pour objectif d'une part bien sûr de protéger le patient d'accidents hémorragiques graves, qui ne sont pas fréquents mais qui étaient la première cause de mortalité, et aussi, surtout et avant tout, de prévenir les saignements et la constitution de l'arthropathie hémophilique, qui est source de handicap, d'inconfort et de mauvaise qualité de vie.

Le but ultime est donc de permettre aux patients de mener une vie aussi normale que possible ce qui, à l'heure actuelle, est réalisable dans la plupart des cas grâce aux moyens thérapeutiques dont nous disposons, sous réserve quand même de l'altération de la qualité de vie, qui est souvent en rapport avec les séquelles chez les patients adultes qui n'ont pas eu le traitement optimal dans leur enfance et qui ont déjà des séquelles d'arthropathie. Leur vie n'est donc pas tout à fait normale et elle peut parfois être très altérée.

J'enchaîne sur l'état de l'art de la prise en charge actuelle. Il y a une recommandation très ferme pour les nouveaux patients depuis plus de vingt ans qui est d'instaurer chez les jeunes patients atteints d'hémophilie A sévère une prophylaxie très précoce, dès la première hémarthrose voire même avant celle-ci, l'objectif étant d'éviter tout saignement intra-articulaire, qui peut à terme entraîner des dégâts articulaires. Bien sûr, par ailleurs, il y a une protection du patient.

La prophylaxie s'adresse aussi aux adultes même si les recommandations sont moins évidentes puisque comme je vous l'ai dit, beaucoup d'adultes, plus en âge avancé, ont déjà des séquelles articulaires. La prophylaxie ne va pas réparer une arthrose constituée ou de gros problèmes articulaires, mais elle améliore énormément la qualité de vie, elle permet de ne pas avoir une vie émaillée par les douleurs liées aux saignements qui s'ajoutent, donc la prophylaxie est très répandue également dans la population adulte.

Cette prophylaxie a très longtemps consisté en injections intraveineuses systématiques de facteur VIII dans l'objectif de laisser toujours un peu de facteur VIII circulant, transformant en quelque sorte l'hémophile sévère en hémophile modéré ou mineur, et donc de prévenir surtout ces saignements spontanés intra-articulaires. C'est un traitement qui, lorsqu'il est bien conduit et qu'on arrive à l'appliquer, a montré son efficacité. Vous l'avez déjà vu dans le développement des concentrés de facteur VIII qui ont été analysés ces dernières années. En général, les patients en prophylaxie saignent moins de 2 à 3 fois par an, avec toute une variabilité liée à l'état des patients, mais on voit bien que le facteur limitant de ce traitement est la lourdeur des injections intraveineuses qui doivent être répétées, lourdeur qui est particulièrement ennuyeuse chez les enfants, mais je ne m'étendrai pas sur la question des enfants puisque ma collègue va en parler, et parfois aussi chez des adultes dont les veines qui

ont été piquées plusieurs fois par semaine pendant des décennies sont des veines qui deviennent impropres, ou pour lesquelles cela devient extrêmement fastidieux.

Cela peut donc être un facteur limitant d'une prophylaxie efficace.

Il y a eu une révolution dans la prise en charge de l'hémophilie il y a quelques années avec l'arrivée sur le marché d'émicizumab, ou HEMLIBRA, un anticorps monoclonal bivalent qui mime l'action du facteur VIII dans la coagulation et qui permet, par des injections sous-cutanées hebdomadaires, toutes les deux semaines ou toutes les quatre semaines, au choix des patients et des médecins, de transformer le patient, en quelque sorte de lui donner un phénotype d'hémophilie mineure, en sachant qu'un hémophile mineur est quelqu'un qui parfois ne saigne pas avant l'âge de 40 ans ou un accident de la voie publique.

C'est un confort énorme puisque ce n'est plus que du sous-cutané, et c'est une atténuation complète de l'hémophilie qui a apporté vraiment un bénéfice incroyable qui a été démontré. Bien qu'il n'y ait jamais eu d'étude comparative directe, il n'y a pas de doute que l'efficacité est au moins égale à celle d'une bonne prophylaxie par facteur VIII, et il est même admis qu'elle est supérieure. Les patients voient tous une qualité de vie certaine.

Voilà les deux traitements que l'on a pour cette population qui serait la cible de cette nouvelle indication.

Les quelques patients qui seraient en impasse thérapeutique dans ce contexte sont définis comme étant ceux qui, malgré une prophylaxie bien conduite, présenteraient quand même des hémorragies. Là, c'est un peu ambigu comme discours, parce qu'une prophylaxie bien conduite, c'est une prophylaxie qui évite les saignements. On juge l'efficacité ou la réalisation d'une prophylaxie par les saignements résiduels, donc c'est un peu paradoxal.

Par contre, pour ce qui est d'une prophylaxie rigoureuse, on peut toujours augmenter les doses, on peut injecter le patient tous les jours en lui faisant de grosses doses et on peut arriver à faire une bonne prophylaxie. La question est celle de la limitation de l'abord veineux.

L'HEMLIBRA, quand il y a des problèmes d'abord veineux, est assez formidable, comme je l'ai dit. Il y a très peu de patients qui en principe ne peuvent pas relever d'HEMLIBRA. Il y a les très rares patients qui s'immunisent contre HEMLIBRA et qui deviennent résistants aux médicaments, qui sont un nombre infime de moins de 1 sur 200 ou sur 400, ou certains qui seraient allergiques.

Je n'ai pas du tout de chiffre et je crois qu'il y a un effet centre-dépendant, mais il faut savoir qu'il y a encore des patients en France qui sont encore sous facteur VIII classique parce que soit les cliniciens soit les patients sont frileux à l'idée d'utiliser une molécule dont le mécanisme d'action n'est plus du tout physiologique. Tout le monde avait l'habitude de dire « je fais du facteur et quand j'ai tel taux, je suis protégé pour une chirurgie, on peut mesurer le taux », alors que pour l'HEMLIBRA on se contente d'une appréciation clinique et on est obligé d'ajouter du facteur VIII en cas de saignement intercurrent, spontané, traumatique ou chirurgical, donc il y a encore des patients qui sont en prophylaxie par facteur VIII ou parce qu'ils ont l'impression qu'ils maîtrisent mieux ce traitement, et il y a encore des patients sous

HEMLIBRA qui expérimentent des saignements et qui ont besoin de se faire des injections supplémentaires de facteur VIII.

Pour l'efficacité de tous les traitements prophylactiques, l'indicateur est vraiment le taux annualisé de saignements résiduels que l'on décline en général en saignements nécessitant des injections supplémentaires de facteur VIII, saignements touchant les articulations, saignements spontanés, saignements traumatiques. Après, on peut aller dans le détail et parfois il y a une évaluation un peu subjective qui n'est pas facile à bien caractériser. Je trouve que les saignements qui nécessitent une injection additionnelle de facteur sont un très bon critère.

Tout le problème était de déterminer quels seraient les patients et ce qu'apporte ce nouveau médicament. Comme l'a présenté le chef de projet, je dois dire que si ce facteur VIII était arrivé il y a quinze ans, cela aurait été le bonheur suprême pour tout le monde. On restait dans la même logique de traitement (corriger le déficit), et là on le corrige très efficacement, avec un allègement thérapeutique considérable. Les études de phase 1 ont montré clairement que la pharmacocinétique de ce produit était nettement meilleure que celle de tous les facteurs VIII sur le marché, notamment ceux qui se prétendaient à longue durée de vie et qui n'ont pas fait de grosse différence dans la prise en charge clinique. Je parle d'ELOCTA.

Par contre, là, la pharmacocinétique est spectaculaire quand elle est comparée en séquentiel chez un patient donné, avec une demi-vie multipliée par 3 à 4, et le fait que lorsqu'on adopte le régime proposé d'une injection hebdomadaire de 50 unités par kilogramme, pendant 4 jours les patients adultes ont un taux supérieur à 40 %, c'est-à-dire un taux normal, donc ils ne sont plus hémophiles pendant 4 jours, et pendant les 3 derniers jours précédant l'injection suivante, ils ont un taux qui reste supérieur à 20 %, donc c'est tout à fait spectaculaire. Ces patients restent toujours, au pire, hémophiles mineurs, mais très mineurs, donc c'est spectaculaire et l'essai de phase 3 confirme cette efficacité biologique remarquable.

En ce qui concerne les enfants, comme toujours, les propriétés pharmacocinétiques sont un peu moins bonnes, donc le taux à 40 % n'est observé que pendant 2-3 jours et le taux peut redescendre à 5 % ou 10 %. C'est quand même beaucoup mieux que ce que l'on obtient habituellement avec des injections trihebdomadaires, voire tous les deux jours.

Oui, si on n'avait que l'environnement du facteur VIII, ce produit serait un produit génial, surtout quand on voit la lourdeur du médicament. Maintenant qu'un nombre très important de patients sont passés à l'HEMLIBRA, je crois qu'eux-mêmes ne réclameront pas de revenir à des injections intraveineuses. La plupart sont très contents. On s'adresserait donc à la petite frange de patients qui soit sont devenus résistants, soit n'ont pas voulu le prendre, encore que je ne sais pas si cela pourrait être un critère puisqu'il faudrait qu'ils aient testé HEMLIBRA avant qu'on les mette en accès précoce.

J'ai essayé de regarder ma cohorte, nous avons quelques patients adultes très altérés sur le plan fonctionnel, qui ont des articulations dites cibles. En particulier, je pense à deux patients qui ont un coude complètement détruit, pratiquement plus de muscle, plus d'os, qui saignent au moindre mouvement, et pour qui très souvent on est amené à faire du facteur VIII pour contrôler les saignements qui sont survenus malgré le traitement de fond par HEMLIBRA, qui est très efficace sur le reste du corps mais qui ne suffit pas pour ces articulations très

dégradées. Est-ce que quand ils auront du facteur VIII à un taux très haut, cela préviendra aussi les problèmes ? Je ne sais pas, mais je pense que chez ce type de patients, on pourrait se poser la question de passer à un facteur VIII comme efanesoctocog alpha.

Sinon, pour les patients qui sont toujours en prophylaxie par facteur VIII, en général, si vraiment on ne contrôlait pas les saignements, ils étaient passés à l'HEMLIBRA et en général l'HEMLIBRA les contrôlait, donc j'en vois très, très peu, sauf ceux qui seraient récusés pour l'HEMLIBRA et qui, malgré des perfusions très récurrentes saignent quand même. On en a parfois quelques-uns, toujours sur une articulation cible. Je parle surtout des adultes, que je vois le plus souvent. Je pense que là encore, ce nombre est très réduit.

Par contre, ce que je vois déjà venir, c'est que dès qu'il y aura l'accès précoce, tous les patients qui sont encore sous prophylaxie par facteur VIII se considéreront comme candidats à l'HEMLIBRA, même si on n'est pas en situation désespérée ou en impasse thérapeutique, et il sera très difficile de leur refuser un produit qui allège à ce point la qualité de vie et qui améliore la couverture.

J'espère que j'ai été claire et que je n'ai pas été trop confuse. Je pense que ma collègue pourra mieux argumenter sur la question des enfants dans cet accès précoce.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup. C'est tout à fait clair. Je donne la parole à Madame Harroche.

Mme le Dr HARROCHE.- Bonjour à tous. Merci de m'inviter à discuter aujourd'hui autour de cette question. On m'a fait parvenir un diaporama que j'ai complété, donc je vais vous partager ce que j'ai écrit.

Nous discutons donc de l'efanesoctocog alpha en accès précoce. La première question était l'identification du caractère grave ou invalidant de la pathologie. Comme l'a très bien expliqué Natalie, il s'agit d'une hémophilie A sévère, qui est une pathologie hémorragique faite essentiellement d'hémarthrose et d'hématomes musculaires, dont l'évolution va vers une arthropathie hémophilique qui est très invalidante sur le plan fonctionnel articulaire. Ce sont donc des patients qui sont très abîmés sur le plan rhumatologique.

L'autre risque potentiel est celui d'une hémorragie pouvant engager le pronostic vital, comme par exemple une hémorragie intracrânienne, donc en effet, l'hémophilie A sévère est une pathologie rare, grave et invalidante.

Je fais un point sur la rareté. J'ai retrouvé dans les données de notre registre national FranceCoag qu'il y avait 2 128 patients en France recensés l'année dernière hémophiles A sévères.

Nous disposons de traitements tout à fait appropriés dans cette pathologie. Les recommandations sont basées sur le traitement prophylactique. Ce traitement prophylactique est à débuter le plus tôt possible dans la vie du patient. Cette prophylaxie est alors dite primaire et effectivement, on la débute très tôt dans la vie des patients. En pédiatrie, nous essayons de la débiter par facteur VIII après le premier épisode hémorragique, et maintenant que nous disposons de l'émicizumab, vu que l'administration est par voie sous-

cutanée et donc plus facile d'administration pour les tout-petits, nous débutons la prophylaxie bien avant l'âge de la marche, et finalement dès que le diagnostic est posé pour éviter l'apparition d'hémarthrose voire d'hémorragies intracrâniennes dont la survenue est le plus souvent dans les premiers mois de vie.

Oui, il existe aujourd'hui des alternatives thérapeutiques que sont les autres facteurs VIII et l'émicizumab, et ce sont des traitements tout à fait adaptés à cette pathologie qui permettent d'avoir une prévention efficace du risque hémorragique de ces patients.

Ce traitement reste néanmoins innovant, puisque la population étudiée dans l'essai d'efanesoctocog alpha est une population qui serait extrapolable à notre population de patients. Dans cette indication que l'on retient pour l'accès précoce, c'est-à-dire des patients « résistants » ou insuffisamment protégés à une prophylaxie bien conduite, il me semble que l'effectif visé dans cette population va être très faible, que l'essai n'a pas comparé ce médicament à d'autres médicaments. On a comparé ce médicament à la demande versus en prophylaxie chez les patients de plus de 12 ans et on a démontré la bonne efficacité de ce traitement, voire la supériorité de ce traitement par rapport aux facteurs VIII antérieurs.

Il n'y a rien de particulier sur les critères de jugement puisqu'ils sont pertinents. C'est la symptomatologie clinique hémorragique et c'est ce sur quoi on se base dans notre activité clinique quotidienne. L'efficacité de ce traitement est tout à fait satisfaisante sur la prévention du risque hémorragique clinique et sur cette réponse biologique, on a tout à fait l'habitude dans le monde de l'hémophilie de se baser sur des taux de facteur VIII résiduels.

Effectivement, la prolongation de la demi-vie de ce médicament est tout à fait significative et elle permet d'avoir des taux de facteur VIII quasiment dans les normes dans les quelques jours qui suivent l'injection de facteur VIII, et c'est la première fois qu'on voit cela pour un facteur VIII qui arriverait sur le marché, avec une tolérance tout à fait satisfaisante, sans inhibiteur spécifique décrit dans cette étude, mais les patients inclus n'étaient que des PTP. Pour nous, ce sont des previously treated patients, c'est-à-dire des patients déjà antérieurement traités par du facteur VIII, donc cette population est pour nous à faible risque de voir apparaître un inhibiteur anti-facteur VIII, donc il n'est finalement pas si étonnant de ne pas voir apparaître d'inhibiteur dirigé contre ce médicament dans cette population.

Effectivement, en termes de prévention du risque hémorragique et d'efficacité clinique et biologique, ce médicament est innovant.

J'ai répondu point par point aux trois questions qui m'étaient posées. Il s'agit d'un médicament qui apporte un changement substantiel aux patients. J'ai répondu « oui », parce que cette demi-vie est prolongée et qu'elle permet une administration hebdomadaire de facteur VIII, ce qui n'avait jamais encore été le cas aujourd'hui, pour une efficacité hémostatique, clinique et biologique tout à fait avérée, et donc l'amélioration de la qualité de vie de ces patients. C'est pareil pour la présomption de bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. J'ai répondu également « oui » parce qu'on démontre une efficacité tout à fait correcte en termes de protection du risque hémorragique et de réponse biologique tout à fait adaptée, donc il me semblerait adapté d'accorder un accès précoce à ce médicament.

Le dernier point était le besoin médical insuffisamment couvert. J'ai répondu « oui », mais j'ai beaucoup réfléchi en répondant à cette question parce que c'est tout à fait vrai, mais uniquement dans l'indication proposée, c'est-à-dire pour la petite population probablement très rare où le facteur VIII en prophylaxie ou l'émicizumab ne seraient plus efficaces. Là, en réfléchissant, on a très peu de patients qui pourraient répondre à cette indication. Si on arrivait dans une situation où de tels patients existaient, il y aurait effectivement un besoin médical insuffisamment couvert et c'est pour cela que je réponds « oui » à cette question, mais ce n'est probablement pas le cas pour tous les autres patients.

Ce médicament peut-il être différé ? C'est pareil. Oui, nous disposons aujourd'hui de prophylaxies efficaces avec du facteur VIII et de l'émicizumab. Les patients qui sont actuellement sous facteur VIII sont majoritairement bien protégés. Ce sont des patients qui avant l'émicizumab étaient traités d'une fois et jusqu'à quatre fois par semaine pour certains, c'est-à-dire une fois, deux fois ou trois fois par semaine, et certains un jour sur deux, et depuis l'arrivée de l'émicizumab sur le marché, la majorité de ces patients qui étaient à trois fois par semaine voire un jour sur deux sont maintenant sous émicizumab et sont parfaitement satisfaits de ce traitement sur le plan hémostatique clinique.

Les patients qui étaient traités une fois voire deux fois par semaine ont pour certains émis le souhait de passer sous émicizumab, avec la possibilité de ne recevoir un traitement qu'une fois tous les quinze jours voire une fois par mois, donc ces patients-là sont également passés sous émicizumab, et puis certains autres patients sont restés sous facteur VIII parce qu'ils étaient satisfaits de leur prophylaxie par facteur VIII.

Vous voyez, quand on répond comme cela, on a l'impression d'avoir des médicaments tout à fait efficaces pour la prise en charge de ces patients. Il existe des patients qui développent des anticorps anti-émicizumab. Ils sont très rares. Il y en a trois décrits dans la littérature. Nous en avons dans notre centre. Ce sont essentiellement des enfants.

Quand on est dans cette situation, s'il s'avérait que ce patient n'avait pas d'inhibiteur anti-facteur VIII, on devrait le traiter de nouveau par facteur VIII puisque l'émicizumab n'est plus efficace, donc on reviendrait à une prophylaxie idéale à trois fois par semaine. Si ces patients avaient un abord veineux difficile, à ce moment-là, il serait très intéressant de disposer de ce type de traitement qui couvrirait de manière efficace la semaine avec une seule injection hebdomadaire.

Pour moi, la discussion de ce besoin non couvert, c'est ce type de situation exceptionnelle, qui ne répondrait pas à l'émicizumab et qui aurait des difficultés de voie d'abord. Pour ces patients-là, j'imagine que ce traitement a une place. Spontanément, j'aurais dit qu'on aurait pu différer, et puis en y réfléchissant beaucoup, je me suis dit qu'il était peut-être intéressant de l'avoir. Je pense que la discussion sera ouverte pour répondre à la question. En tout cas, c'est mon avis, là.

Le dernier point était le PUT, que j'ai lu, qui est proposé et qui semble tout à fait pertinent, qui répond à ce que l'on fait à peu près en pratique clinique. J'ai listé les données qui étaient recueillies. C'est « être dans la bonne indication », « recueillir les épisodes hémorragiques, la localisation, le caractère spontané, etc. », il n'y a pas de problème. Il y a un questionnaire de qualité de vie tous les trois mois. Il y a la surveillance biologique de l'inhibiteur anti-facteur VIII

et puis tout autre événement indésirable, donc jusque-là, je crois que je n'avais rien de particulier à dire.

J'ai noté qu'à la fin de ce PUT il était évoqué la possibilité de recueillir deux points, l'origine ethnique et la vie sexuelle du patient. J'avoue que cela m'a interpellée. Je me suis dit que peut-être ce n'était pas indiqué. C'est la seule question que je me suis posée.

En discutant avec le chef de projet, nous avons évoqué le poids à 10 kilogrammes. Peut-être que dans notre discussion, cela pourrait être un point qui pourrait éventuellement être changé à l'avenir. Je crois que je vous ai tout raconté.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vous remercie. En tout cas, c'était tout à fait clair. Vous nous avez fait partager vos interrogations, qui sont également les nôtres. Nous allons demander à Sylvie Chevret de nous donner son avis sur le plan méthodologique.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur XTEND-1, l'étude chez les adultes, qui est une phase 3. C'est encore une phase 3 inhabituelle, puisque d'abord elle comportait deux groupes. La cohorte A était en prophylaxie et la cohorte B était à la demande. Le schéma est présenté de manière un peu parallèle, mais ce ne sont pas du tout des randomisations. Ce n'est pas une comparaison randomisée, le schéma est un peu trompeur. C'est juste bien sûr en fonction du type de traitement qui est appliqué aux malades, en sachant que la majorité de l'analyse se concentre sur la cohorte en prophylaxie, pour laquelle le critère principal, le taux annualisé de saignements, visait à conclure à une valeur historique de 6 saignements ou plus par an.

C'est la première question que j'avais pour les experts. Cela m'a un peu étonnée de voir une valeur aussi élevée par rapport à ce qu'on observe. Vous dites que c'est un médicament très efficace, mais je me suis demandé si ce n'était pas aussi une surestimation de la valeur historique qui conduit à une démonstration qui a l'air aussi formidable.

La deuxième chose, c'est qu'il y a quand même une tentative de comparaison qui est fournie. On peut être content et féliciter le laboratoire d'avoir ajouté quand même une comparaison. Simplement, c'est une comparaison avant/après qui a deux limites principales. La première, nous allons le voir après, c'est le biais de sélection puisque cela repose sur le seul sous-groupe de malades qui a été inclus auparavant dans une étude observationnelle de suivi et qui a été suivi pendant au moins 6 mois avant, dans cette étude observationnelle, et dans l'essai. Nous allons voir que cela représente moins de la moitié des malades.

La deuxième chose, c'est que là encore, ils ont fixé une marge de non-infériorité, cette fois-ci il y avait une hypothèse de non-infériorité par rapport au facteur VIII habituel qui était fixée à 4, et je me suis dit « tiens, c'est non-inférieur à 4 alors qu'on veut montrer que c'est meilleur que 6 ». Cela m'a un peu interrogée. Là, effectivement, la démonstration par rapport à cette valeur est obtenue, qu'il s'agisse de la population per protocole ou en intention de traiter.

Après, comme c'est souvent le cas, une fois qu'on a démontré la non-infériorité, ils ont montré la supériorité et de manière un peu étonnante aussi, alors qu'on avait les résultats sur l'intervalle de confiance de la différence qui n'incluent pas la valeur 0 — donc on peut tout de suite conclure à une supériorité surtout sur la population en ITT -, ils ont calculé un rapport.

Je me suis interrogée sur l'intérêt d'avoir une mesure relative dans cette situation en plus de la valeur absolue.

Je voulais revenir sur le biais de sélection. On a demandé au laboratoire la comparaison des malades qui ont été inclus dans l'étude observationnelle versus les autres et puis, dans la comparaison avant/après, avec les malades qui ont été inclus dans cette comparaison par rapport aux malades de l'essai de la cohorte A qui ne sont pas inclus dans cette comparaison.

Nous avons été frappés par le fait que les malades qui ont été inclus dans cette comparaison avant/après apparaissent moins graves que ceux qui n'ont pas été considérés dans ces analyses. Je ne sais pas si les experts veulent commenter. Je me suis demandé si le résultat extrêmement positif que l'on voit n'était pas aussi un peu dépendant de l'état moins sévère des malades qui ont été inclus.

J'ai terminé, j'ai essayé de faire le plus vite que je pouvais.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Sylvie. Voulez-vous répondre, Madame Stieltjes, Madame Harroche ?

Mme le Dr STIELTJES.- Personnellement, j'avoue que quand on m'a envoyé ce tableau, j'ai été assez étonnée de voir qu'il y avait une telle différence, mais je me demande si cette différence du taux moyen de saignements dans le groupe qui est passé ensuite en prophylaxie n'est pas un hasard parce que je pense que cela ressemble plus à ce que l'on observe en prophylaxie. Tout cela, c'était des patients qui étaient déjà en prophylaxie. On surveillait leur taux annualisé avec la prophylaxie classique et on la comparait avec la prophylaxie par éfanesoctocog.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Là, ce sont les valeurs à l'inclusion des malades qui ont été inclus dans cette analyse avant/après ou qui ont été inclus dans la cohorte observationnelle versus les autres. C'était pour savoir si l'analyse telle qu'elle est réalisée sur ces malades, sur ce sous-groupe, n'a pas introduit de biais de sélection dans la mesure où on ne dispose que de 77 malades et on en a exclu 56 qui étaient quand même manifestement plus graves, qui avaient un taux de saignements annualisé plus élevé.

Mme le Dr STIELTJES.- Je trouve mieux qu'on n'ait pas pris ceux-là parce que je pense que le produit aurait montré son efficacité chez des gens qui avaient 4 saignements, dans le groupe élevé.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Vous pensez que cela aurait été encore plus efficace ?

Mme le Dr STIELTJES.- Cela aurait été plus spectaculaire encore parce que je n'arrive pas à mettre en doute l'efficacité. On tend vers moins de 1 saignement, et je pense que c'est la réalité, avec des gens qui ont des taux quasiment normaux de facteur, donc je suis étonnée par cette discordance. Je ne sais pas pourquoi tous les patients qui ont été observés n'ont pas été inclus dans l'essai clinique.

Oui, c'est dommage. Cela laisse un doute. Ceci dit, sous une prophylaxie dite bien conduite, en général, chez les adultes, on est à moins de 2-3 saignements par an, mais vous voyez la grande hétérogénéité. Il y a quand même toujours un patient qui saigne 30 fois. Comme ce sont eux qui jugent du fait qu'ils saignent, il y a des patients qui croient, dès qu'ils ont mal,

qu'ils saignent. Cela apporte toujours un biais dans le recueil du nombre de saignements annualisés.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Là, quand même, les médianes passent de 1 à 3, donc ce n'est pas un seul patient.

Mme le Dr STIELTJES.- Oui, là, c'est très étonnant. J'avoue que quand j'ai découvert cela récemment, j'ai été perplexe. Cela peut remettre en cause, puisque si on a pris des gens qui saignaient peu, ils saignent encore moins, mais je trouve presque dommage que ceux qui saignaient beaucoup n'aient pas été inclus. Peut-être qu'on aurait vu quelque chose. Je ne sais pas comment ils ont fait leur sélection. Annie, je ne sais pas si tu as une réponse.

Mme le Dr HARROCHE.- Non, je n'ai pas de réponse. J'ai beaucoup plus de questions. J'avoue que quand j'ai vu cette diapositive, j'ai été très surprise. J'avais compris qu'ils avaient comparé les patients en prophylaxie avec leur ancien produit versus l'efanesoctocog alpha quand ils ont été inclus, et également les patients à la demande pendant un certain temps qui ensuite ont été inclus dans l'essai.

Mme le Dr STIELTJES.- Oui, mais ceux qui étaient à la demande saignaient plus de 30 fois par an, comme toujours dans les traitements à la demande, donc ce ne sont pas ceux-là, puisqu'ici on est à 2.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce ne sont que des malades qui sont en prophylaxie. Ce qui m'avait gênée dans le descriptif de l'étude, c'est que la définition claire de ces malades qui participaient à l'étude observationnelle et qui ont participé après à cette comparaison avant/après, n'était pas claire. C'est pour cela qu'on leur a demandé si on pouvait avoir une comparaison de ces malades pour voir s'ils étaient vraiment identiques les uns aux autres.

Mme le Dr STIELTJES.- C'est vrai. Je ne comprends pas pourquoi ils n'ont pas tous été inclus. Souvent, c'est un préalable à l'inclusion dans l'essai clinique. Les patients qui acceptent de faire un suivi pendant 1 an pour ensuite ne pas être inclus dans l'essai, je suis un peu étonnée, c'est vrai.

Il y a aussi une chose qui m'a un peu étonnée. Là, c'est un peu sur un autre sujet, mais dans le bras de peu de patients — 26 patients je crois — qui ont d'abord été traités 6 mois à la demande comme ils l'étaient avant l'entrée dans l'étude, ils ont quand même saigné 27 fois par an quand ils recevaient ce facteur VIII à durée de vie très prolongée.

Avec 26 injections, cela veut dire que quasiment une semaine sur deux ils étaient en prophylaxie et avec cette prophylaxie très efficace, j'ai été étonnée que cela ne réduise pas le nombre de saignements annualisé, que cela laisse un taux aussi élevé de saignements annualisé. En même temps, j'ai du mal à remettre en doute. Dans l'hémophilie, quand quelqu'un a 40 % de facteur circulant, on sait qu'il ne va pas saigner.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous allons passer aux questions parce que le temps tourne. Patrick Niaudet ?

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- J'avais une question sur la population cible. Si j'ai bien compris, vous dites que ce serait les patients qui sont insuffisamment protégés par les

traitements existants. Je voulais savoir, d'abord, si en dehors des patients qui ont un inhibiteur, cette population existe, et d'autre part si les études qui ont été faites démontrent que cette population insuffisamment protégée va répondre correctement à ce nouveau traitement.

Mme le Dr HARROCHE.- En fait, on parle ici de patients sans inhibiteur, donc ce sont des patients qui répondent théoriquement bien au facteur VIII. Effectivement, certains de ces patients nécessitent une prophylaxie, en fonction de leur phénotype hémorragique, deux ou trois fois par semaine, voire plus.

Rien ne nous dit qu'un patient qui nécessite une prophylaxie trois fois par semaine par facteur VIII va répondre de la même manière à une prophylaxie avec ce médicament une fois par semaine, mais comme les taux de facteur VIII sont significativement plus élevés chez ces patients, j'ose imaginer qu'un traitement une fois par semaine avec cette molécule permettra d'avoir une efficacité hémostatique meilleure. Je me baserais effectivement sur le taux de facteur VIII circulant.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Pour le moment, les études qui ont été effectuées n'ont pas été dans le sens de démontrer cet avantage-là, justement, puisque vous restreignez la population à ceux qui sont insuffisamment protégés par les traitements existants.

Mme le Dr HARROCHE.- Oui, c'est cela. Ces patients-là sont très rares.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils ne sont pas dans l'essai.

Mme le Dr HARROCHE.- Non, ils ne sont pas dans l'essai, bien sûr.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Nous n'avons pas de données sur ces patients.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Voilà.

Mme le Dr STIELTJES.- Le patient dans l'essai qui saigne 30 fois par an avec sa prophylaxie traditionnelle, c'est un patient qui est en échec, apparemment, donc on peut se poser la question. Celui-là, c'est un échec de prophylaxie. Cela mériterait d'être analysé quand même. Je pense que la prophylaxie n'est pas bien conduite s'il saigne 30 fois par an, ou alors peut-être qu'il pense saigner alors qu'il a autre chose. Il arrive parfois que les patients aient très mal aux articulations et pensent qu'ils saignent sur des douleurs arthrosiques.

Après, comme je vous l'ai dit, j'ai quelques patients qui réellement saignent comme un hémophile mineur peut parfois saigner sur une articulation cible post-traumatique, parce que l'articulation est tellement abimée qu'elle n'est complètement plus protégée de rien et qu'elle saigne même avec des taux de facteur circulant supérieurs à 5 %. Chez eux, on se dit « peut-être qu'en maintenant 30 % ou 40 %, cela ira mieux », mais ce nombre est extrêmement restreint et ces patients précisément n'ont pas été analysés particulièrement en sous-groupe précis. Cela n'a pas été démontré. On le suspecte, comme le dit Anne Harroche, parce qu'ils ont des taux de facteur VIII élevés et qu'en hémophilie, on sait que plus on normalise les taux, moins les gens sont hémophiles.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- J'ai une question au niveau des patients. Il n'y a pas d'autre alternative thérapeutique puisqu'en fait, le groupe de patients que nous explorons là, ce sont des patients qui ne répondent plus à une prophylaxie classique, donc en effet, le traitement ne peut pas être différé, parce que s'ils saignent, les patients vont avoir des séquelles articulaires. Il ne peut pas être différé sur ce groupe de patients. Je voudrais avoir vos réponses là-dessus.

Mme le Dr HARROCHE.- La question que je me suis posée en réfléchissant à cela est la suivante. Est-ce qu'il suffirait d'un seul patient pour lequel la prophylaxie de facteur VIII ne marcherait pas un jour sur deux et pour lequel l'émicizumab ne marcherait pas parce qu'il développerait un inhibiteur ? Est-ce que si ce patient existait, cela justifierait l'accès précoce de ce médicament ? Il suffirait d'un, même s'il est hypothétique.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Bien évidemment, il suffirait d'un. En fait, c'est une niche de patients, mais c'est une maladie rare aussi. En plus, au niveau de la temporalité des injections, il me semble qu'une injection par semaine ou par quinzaine permet une scolarisation plus régulière de l'enfant et une vie socioprofessionnelle de l'adulte. Il faut aussi tenir compte de la qualité de vie des patients sur ce médicament, qui pour l'instant est une demande d'accès précoce. Après, on verra dans le droit commun.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Merci beaucoup. Étienne, tu as une question ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- C'était juste pour rebondir sur cela. C'est une situation qui devient quand même assez habituelle d'avoir des restrictions de périmètre de demande pour des patients qui du coup vont cocher d'emblée le critère « il n'y a pas de traitement approprié ».

Je pense que le problème, ce n'est pas qu'il y ait un patient ou deux patients qui se trouvent éventuellement dans cette situation. Le problème, c'est surtout qu'avec les données que nous avons, dans les données qui sont présentées, on est incapable de dégager la population qui éventuellement répondrait à ce critère-là.

On détermine une population sans traitement approprié, mais on est incapable d'avoir la moindre donnée chez cette population-là. Ce n'est pas la première demande d'accès précoce qui est faite avec cette espèce d'artifice de découpage de la population qui ne sera pas la population revendiquée pour l'AMM, évidemment.

C'est sûr que c'est très intéressant, comme traitement. Néanmoins, dans la population revendiquée, nous avons zéro donnée. Nous ne sommes même pas capables, parmi les patients inclus dans l'essai, de dégager des patients qui éventuellement seraient dans cette situation. Pour moi, le problème n'est pas de savoir si cette population existe ou pas. C'est de n'avoir pas de données dans cette population.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Étienne. Nous allons vous remercier et réfléchir.

Un chef de projet, pour la HAS.- Puis-je juste poser une dernière question aux expertes ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, bien sûr.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous discutons beaucoup de la prophylaxie, qui de fait est le problème majeur. Néanmoins, il y a une seconde indication qui est le traitement des épisodes hémorragiques. Cela a été abordé dans leur rapport, mais pourrais-je avoir le positionnement de nos deux expertes oralement sur l'intérêt de ce produit dans cette indication ?

Mme le Dr STIELTJES.- Ce que j'ai marqué dans mon rapport, c'est que je n'avais pas du tout d'arrière-pensée sur l'idée d'utiliser le facteur VIII de la prophylaxie pour traiter un éventuel accident hémorragique intercurrent qui sera rarissime, puisqu'on arrive à moins de 1 par an. C'est ce qui se fait avec les facteurs VIII actuels et on ne va pas s'amuser à mettre deux réserves de facteur VIII à domicile pour traiter des accidents rarissimes avec un facteur VIII qui se périmera et qui durera moins longtemps, surtout que parfois, le traitement, cela peut être simplement d'avancer l'injection prophylactique de deux jours. Je n'ai aucun état d'âme là-dessus parce qu'en plus, ils ont très bien codifié, pour qu'il n'y ait pas de risque de trop gros surdosage, la manière d'ajouter le même facteur. Cela ne me gêne absolument pas. C'est ce qui est fait avec tous les facteurs VIII.

Mme le Dr HARROCHE.- C'est ce que j'ai répondu aussi. On utilise le facteur VIII du patient pour traiter les épisodes hémorragiques intercurrents.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien, merci beaucoup. Nous vous remercions encore une fois de votre présentation très claire et de la difficulté devant laquelle nous sommes.

(Mme le Dr Natalie Stieltjes et Mme le Dr Annie Harroche quittent la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- À l'évidence, nous avons un nouveau facteur VIII qui a une innovation biologique puisqu'il a une demi-vie plus longue. En même temps, nous sommes dans un accès précoce, dans une situation où d'une part il faut réfléchir à la population qui pourrait être à même de bénéficier de l'accès précoce, et où d'autre part nous n'avons aucune donnée sur le sujet. Dans la discussion que nous avons eue au sein du Bureau, cela nous gênait beaucoup. Troisièmement, je pose la question, mais si on est dans la situation où ces malades existent, puisqu'elles ont quand même cherché à voir s'ils existaient, il y a aussi la possibilité d'avoir un accès compassionnel. Je ne sais pas. Il faut peut-être y réfléchir à nouveau.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Le compassionnel, est-ce que ce n'est pas une fois qu'il y a l'AMM ? Là, c'est pré-AMM, donc il n'y a pas de compassionnel.

(M. le Pr Pierre Cochat rejoint la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Étienne, veux-tu intervenir ? Pierre, si tu es là, reprends la main.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, je prendrai la main pour le suivant. Je viens d'arriver.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- J'ai dit ce que je pensais. Je pense qu'en effet, c'est une situation qui devient un peu habituelle de restreindre la demande à des populations qui d'emblée vont cocher le critère 3 sans qu'on n'ait aucune donnée pour ces patients-là. Ce n'est pas une évidence, c'est de l'extrapolation, que ces patients répondent de la même manière que les autres, qu'ils ont les mêmes besoins. En vrai, on a zéro donnée.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- On ne sait même pas s'ils existent.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est une population qui est presque théorique.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- En tout cas, on n'est pas capable de les identifier au sein de la population qui a été incluse dans les études d'enregistrement.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vous propose que nous votions. Nous votons d'abord « oui » ou « non » pour l'accès précoce. Si c'est « non », nous reprendrons les questions les unes après les autres.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Il y a 6 voix pour l'accès précoce et 13 voix contre.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous reprenons les questions.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Pour le premier critère, nous avons 19 voix favorables. Pour le deuxième critère, nous avons 13 voix défavorables et 6 voix favorables. Pour le troisième critère, nous avons 12 voix défavorables et 7 voix favorables. Pour le quatrième critère, nous avons 11 voix défavorables et 8 voix favorables. C'est donc un refus de l'accès précoce.

(La séance se poursuit.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Je vais repasser la parole au chef de projet à propos d'ALTUVOCT parce que dans le vote négatif et dans les réponses individuelles, il y en a une qui n'est pas cohérente.

Un chef de projet, pour la HAS.- Tout à fait. Merci, Pierre. Je souhaitais revenir vers vous sur un point concernant ALTUVOCT, à savoir le vote du critère de traitement approprié, car la commission a voté « non », ce qui se traduit donc par le fait qu'il existerait des traitements appropriés. Pour rappel, on se plaçait dans une situation d'impasse thérapeutique, donc il me semble difficile à justifier que dans des situations d'impasse thérapeutique on dispose de traitements appropriés. Je souhaitais vous présenter le point et un éventuel nouveau vote si vous le souhaitiez sur ce critère.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- J'entends bien. Je voudrais simplement ajouter le fait que la question qui s'est posée également — peut-être que cela peut l'expliquer, et je ne sais pas qui a voté comme cela —, c'est que Madame Stieltjes nous a dit à plusieurs reprises que les prophylaxies qui étaient en échec l'étaient parce qu'elles étaient mal faites. Cela pose également la question de savoir si cette population existe.

Je comprends que des personnes aient pu être gênées par ce fait-là. Je ne veux pas prendre la parole pour elles, mais il y avait deux points. Il y a le fait qu'on nous dit qu'on est en dernière ligne, mais elles se sont interrogées toutes les deux quant à savoir quels pourraient être ces

patients pour arriver à identifier des gens qui auraient peut-être des anticorps anti-HEMLIBRA et qui correspondent à quelque chose qui est probablement exceptionnel.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Les patients qui ont des anticorps n'ont pas été testés dans cet essai, donc il n'y a aucune preuve que ces patients-là soient susceptibles de bénéficier du traitement.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ils sont exclus de l'indication, Monsieur Niaudet.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- J'ai l'impression que nous avons la même discussion chaque fois qu'il y a ces populations-là qui sont déterminées post hoc, sans données. Dans l'indication qui nous est proposée et qui est demandée par l'industriel, on peut considérer que c'est une impasse thérapeutique, mais dans la population pour laquelle nous avons des données et pour laquelle les experts ont considéré que c'était une situation théorique dont ils avaient du mal à cerner leur profil, on peut considérer qu'il y a des traitements appropriés. Cela dépend si on endosse la population qui est revendiquée, en fait.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je trouve que nous avons souvent cette discussion et en fait, elle est un peu sans fin. Je pense que quand on définit le cadre comme étant en impasse thérapeutique, on est en impasse thérapeutique. Il faut être cohérent.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Mais si cela n'existe pas ou que nous n'avons pas de données ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, j'entends bien ce que tu dis, Étienne, mais en pratique, même si cela a un côté un peu artificiel, ils sont quand même considérés en impasse thérapeutique, et quel que soit le raisonnement du prescripteur, c'est dans cette situation que le médicament a sa place. Je suis d'accord que c'est discutable, mais nous en avons déjà parlé pour plusieurs médicaments. C'est toujours la même chose, et je pense que dans la mesure où nous avons le cadre de l'impasse thérapeutique, nous avons le cadre de l'impasse thérapeutique. C'est un peu la définition. Après, on peut jouer sur les mots et s'en extraire, mais sinon, nous aurons des discussions sans fin à chaque fois.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- J'ai pris des notes. Elle nous a dit « le caractère innovant oui, mais c'est un effectif théorique probablement très faible. Existe-t-il ? ». C'est assez confondant. C'était difficile de ne pas suivre ce que nous donnait Harroche, en l'espèce.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je ne rebondis pas parce que je n'y étais pas donc je ne veux pas non plus trop développer. Je voulais juste donner mon point de vue global comme cela.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Nous discutons bien du deuxième critère ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Pour moi, en l'occurrence pour ce dossier, ce n'est pas un nouveau médicament, c'est juste un ancien médicament mais qui a une demi-vie différente, donc s'ils sont en impasse thérapeutique pour l'ancien médicament, je ne vois pas comment la modification d'une demi-vie, même si elle est très substantielle, changerait l'impasse en ouverture.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- C'est bien pour cela qu'elles ont dit toutes les deux qu'elles ne voyaient pas à qui cela s'adressait en particulier, sauf des cas extrêmement exceptionnels.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis arrivé juste à ce moment-là et elle a bien dit que le cadre, cela se comptait sur les doigts de la main. Je pense que ce sont ces patients-là, l'impasse thérapeutique.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Il n'y a aucun patient identifié ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Voilà.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- On dit que c'est exceptionnel, mais il n'y a même pas un cas identifié, donc ces patients n'existent peut-être pas.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais si on maintient le libellé de l'impasse thérapeutique, ces patients-là rentreront dedans, forcément.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Cela ne veut pas dire que le traitement sera efficace.

M. le Pr COCHAT, Président.- On n'a pas de démonstration significative dans ce groupe-là, je suis d'accord, mais si tu veux c'est ce qui rejoint les autres items du refus de l'accès précoce.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Nous sommes un peu dans l'absurde, là.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non parce que ce que tu viens de dire est illustré par le vote « non » sur la présomption d'innovation du médicament, mais sur le fait qu'il n'y ait pas de traitement approprié, j'ai envie de dire qu'il n'y a pas de traitement approprié puisque le cadre les positionne en impasse thérapeutique.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Pourtant, Annie Harroche a bien dit qu'il y avait des traitements appropriés.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais bon, elle a peut-être moins l'habitude de notre terminologie. Je dis cela aussi pour être cohérent avec nos autres avis.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je suis d'accord.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je pense que chaque fois, nous sommes dans une définition globale, mais il y a une singularité dans chaque produit que nous évaluons. Il y a quand même, sur celui-là, tout ce qu'elle nous a dit qui fait qu'on peut comprendre que l'on puisse voter « non » sur ce critère, me semble-t-il, aussi logiquement que tu le dis. Je crois que ce critère-là reste quand même très ambigu, et je pense qu'avoir une réponse universelle sur ce critère-là ne prend pas en compte la singularité qu'il peut y avoir dans chacun des médicaments qu'on évalue et dans les populations de patients sur lesquelles on est amené à réfléchir.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui et non, parce que le terme d'impasse thérapeutique est quand même assez clair.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- La preuve, c'est que nous sommes, les uns et les autres depuis quelque temps habitués, et pourtant nous nous retrouvons chaque fois sur ce sujet. Ou alors, il faut que nous disions « impasse thérapeutique automatiquement », mais à ce moment-là, cela veut dire qu'on enlève le critère.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je ne sais pas comment le chef de projet va pouvoir argumenter.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- De toute façon, nous ne pouvons pas revoter, en tout cas aujourd'hui, parce qu'il y a un certain nombre de collègues qui sont partis, donc il me paraît difficile de revoter là-dessus aujourd'hui. Nous n'avons plus le quorum et nous n'avons plus les personnes.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le quorum est à 12 pour les accès précoces.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, mais nous ne pouvons pas revoter sans les mêmes personnes, cela va changer le contenu. Ce n'est pas possible.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, ce ne sont pas les mêmes personnes, je suis d'accord.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Cela ne change pas la décision finale. Après, je comprends que tu sois gêné pour aller le défendre en Collège, peut-être. J'entends bien.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, tu vois, je ne pensais même pas au Collège parce que ce sera après et il fera jour demain, mais je pensais au chef de projet parce qu'elle est venue nous voir en se demandant vraiment comment elle allait argumenter le fait que les patients sont en impasse thérapeutique et qu'en même temps, on dit qu'il y a un traitement approprié.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Cette population n'existe pas et puis c'est tout.

Un chef de projet, pour la HAS.- Voilà. C'est l'argumentaire qui me manque. Comment justifier ? Quel traitement existe-t-il en impasse thérapeutique ? Sur le papier, il faut que nous écrivions quelque chose. Je ne sais pas.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Manifestement, Madame Stieltjes a dit à un moment donné « une prophylaxie qui ne marche pas, je ne sais pas ce que c'est, c'est qu'elle est mal faite », donc voilà. Est-ce que cette population existe ?

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Comment se fait-il que l'ANSM ait validé cela ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Elle évalue un bénéfice/risque.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Elle valide une indication qui n'existe pas.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce que disait le Docteur Stieltjes, c'est que nous n'avons pas données dans la population ciblée, c'est évident, mais toutes les deux, il me semble, avaient évoqué des cas extrêmement rares, c'est certain. Notamment, s'ils sont dans l'étude ils ne sont pas identifiables, mais elle avait évoqué notamment un patient qui saignait énormément et qui, peut-être, pouvait entrer dans ce cadre-là. Ce qui est certain, c'est qu'il n'y a pas de données. Il n'y a aucune discussion sur le fait que nous n'avons pas de données, mais c'est

vraiment pour essayer de justifier. J'ai cru comprendre de leurs interventions qu'il y avait quelques rares, très rares patients, c'est certain.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Il me semble que les patients, elles les ont cherchés en discutant. Elles n'avaient pas a priori identifié une population. Deuxièmement, le terme d'impasse thérapeutique est antinomique avec le choix qui a été fait, donc à ce moment-là, il faut peut-être oublier le terme d'impasse thérapeutique.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ok.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Oui, c'est peut-être mieux.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est-à-dire ? J'ai loupé un morceau.

Un chef de projet, pour la HAS.- Le terme d'impasse thérapeutique a été utilisé dans les discussions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Mais il n'y est pas. C'est peut-être ce qu'il y a de mieux. Je n'avais pas fait attention à cela. Je vous dis cela parce que nous n'avons pas 36 000 solutions. Soit nous revotons maintenant, mais je rejoins complètement ce que vient de dire Michel, il est difficile de revoter avec une commission qui s'est un peu éclatée, soit nous en reparlons dans quinze jours, mais dans quinze jours, tout le monde aura perdu le fil de la pensée de la discussion et j'ai peur que ce soit une autre discussion. La formule proposée par Serge, je trouve, n'est pas mal.

Un chef de projet, pour la HAS.- Donc de reprendre le libellé exact de l'indication revendiquée pour dire qu'il existe des traitements appropriés ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

Un chef de projet, pour la HAS.- D'accord, et d'après vous et votre compréhension des experts, ce serait les traitements qui existent à l'heure actuelle ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela permet d'être plus cohérent.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Le traitement dont nous parlons n'apporte rien hormis la pharmacocinétique.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Absolument. D'ailleurs, c'est bien ce qu'elles ont dit dans le traitement de l'hémorragie aiguë, c'est-à-dire qu'elles ne l'utilisaient pas du tout dans cette population, puisqu'on a les deux populations.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce qui est sûr, c'est que dans la deuxième indication, cela pose moins de questions, ce n'est pas de l'impasse thérapeutique. En impasse thérapeutique, on pourrait en théorie utiliser les autres facteurs VIII, même si c'était discuté par les experts.

M. le Pr COCHAT, Président.- Est-ce que cela te paraît plus jouable ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Il faut que je le mette par écrit.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le revoter maintenant me gêne.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je comprends.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le revoter dans quinze jours me gêne tout autant.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous allons rester comme cela.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est l'impasse du vote.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, et de la fin de journée. Merci à ceux qui sont restés. Je compte sur le chef de projet et ses performances rédactionnelles. Merci à vous tous et bonne soirée.