



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

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.

Validation d'un avis économique – HEMGENIX dans le traitement de l'hémophilie B (CSL BEHRING SA) – ECO-EFFI 644

M. SERRIER.- On va reprendre tout de suite la CEESP avec HEMGENIX. Je laisse les chefs de projet présenter et représenter le projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci Hassan. On va vous présenter le dossier. HEMGENIX, DCI, etranacogene dezaparavec, un traitement des patients atteints d'hémophilie B sévère et modérément sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX. Avant de débiter, nous souhaitons remercier chaleureusement nos rapporteurs, Fanny Monmousseau et Driss Berdaï, pour les échanges et leur support.

L'industriel revendique une ASMR II dans l'indication qui est superposable à l'AMM qui a été obtenue le 10 juillet 2022. Le SMR revendiqué est important. Au prix de vente en vigueur de [REDACTED] euros, toutes taxes comprises par dose de traitement. Il s'agit d'une dose unique. Il revendique également une incidence sur les conditions de prise en charge des malades.

Concernant le contexte de demande d'accès dérogatoire, la demande d'accès précoce a été refusée. Cependant, il a bénéficié récemment d'un accès direct. Concernant les impacts attendus, l'industriel revendique une incidence sur les conditions de prise en charge des malades. La population estimée est au maximum de 320 patients par an, et le chiffre d'affaires est de [REDACTED] TTC dans l'indication.

La contribution de l'Association française des patients hémophiles a été transmise à la HAS et met en avant la courte durée d'action des traitements actuels nécessitant des injections répétées qui impactent toutes les catégories d'âge de patients, et l'impact des saignements articulaires sur la qualité de vie des seniors.

L'hémophilie B est une maladie génétique hémorragique qui est récessive et liée à l'X, donc transmise par les femmes et survient essentiellement chez les hommes. Elle se traduit par un déficit du facteur IX. Les symptômes sont des saignements, parmi lesquels on peut citer les saignements articulaires, aussi appelés hémarthroses. Ceux-ci se traduisent à long terme par des arthropathies qui peuvent nécessiter une arthroplastie. Grâce au traitement prophylactique actuel, l'hémophilie n'a pratiquement plus aucun impact sur la mortalité. En revanche, elle a un impact sur la qualité de vie. Les traitements consistent en une prophylaxie par concentré de facteurs IX exogènes, qui est suivie au minimum par 80 % des patients, tandis qu'au maximum, les 20 % de patients restants sont traités uniquement lorsque les saignements surviennent. Ce sont les traitements à la demande.

HEMGENIX est une thérapie génique qui est administrée via une seule dose, via un vecteur viral non répliatif qui contient le variant Padua du gène codant pour le facteur IX.

Concernant les données cliniques mobilisées, nous avons l'essai clinique CT-AMT-061-02 qui est appelé HOPE-B. Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, simple, bras en ouvert et qui porte sur 54 patients. Comme vous pouvez le voir sur le schéma à droite, il est composé de deux phases de phase *lead in* qui consiste en six mois de suivi des patients sous prophylaxie par concentré de facteur IX exogène, puis une deuxième phase de suivi post-administration d'HEMGENIX, d'une durée de cinq ans.

Ici, pour l'analyse médico-économique, nous avons uniquement les données à 24 mois post-administration d'HEMGENIX. Bien que le critère de jugement principal soit la non-infériorité à 52 semaines sur le taux analysé d'hémorragie entre HEMGENIX et la prophylaxie, nous avons un critère secondaire hiérarchisé qui démontre la supériorité d'HEMGENIX sur le taux annualisé de saignement par rapport à la prophylaxie.

Le deuxième essai clinique mobilisé dans l'analyse est un essai de phase II qui a été uniquement mobilisé dans le but d'estimer la durabilité de l'effet traitement. Les données de cet essai ont été *poolées* avec celles de HOPE-B.

Concernant les choix structurants, l'objectif de l'analyse est conforme avec l'indication demandée au remboursement. Il s'agit d'une analyse de type coût-utilité complétée par une analyse coût-efficacité. L'horizon temporel retenu est de 20 ans, et on notera par ailleurs qu'un horizon temporel de 15 ans fait perdre à HEMGENIX sa dominance, avec un RDCR de 306 191 euros par QALY.

Pour les comparateurs retenus. Il s'agit d'un bras mixte de traitements prophylactiques issus des données de la phase *lead in* de l'essai HOPE-B. Elle est composée à 58 % de facteurs IX recombinants à demi-vie prolongée, EHL, et à 42 % de facteurs IX recombinant à demi-vie classique, SHL.

Notre critique porte surtout sur l'absence d'intégration des traitements à la demande, mais bien que la sélection des comparateurs ne soit pas exhaustive, elle est justifiée par le manque de données disponibles d'une part pour intégrer ces traitements, et d'autre part, par la place différente que les traitements à la demande occupent dans la stratégie thérapeutique, parce que les traitements à la demande ne sont administrés qu'après la survenue des saignements, et non pas en prophylaxie comme HEMGENIX.

Le modèle retenu est un modèle de Markov à cinq états de santé reposant sur le score de Pettersson. Il s'agit d'un score radiologique composé de huit items qui permet la classification des

arthropathies. L'industriel justifie ce choix par le fait qu'il s'agit d'un modèle permettant de capturer l'impact de la maladie à long terme via la survenue des arthroplasties. La structure est similaire à celle qui a été utilisée par le modèle de l'ICER.

Nous critiquons le fait que le score de Pettersson n'est pas utilisé en pratique clinique courante et certains paramètres clés du modèle, par exemple le score à initiation ou la fréquence de survenue des arthroplasties nécessite le recours à des données externes, ce qui génère de l'incertitude, comme nous allons le voir la diapositive suivante. De plus, les scores d'utilité ne dépendent pas des états de santé. Pour toutes ces raisons, nous vous proposons une réserve importante sur ce point.

A l'initiation, les patients à l'entrée du modèle se voient appliquer un score de Pettersson moyen de 11. Il faut bien noter que c'est une valeur moyenne, et que les patients sont répartis autour de cette valeur en suivant une loi normale. L'industriel n'a pas justifié le choix d'une loi normale. Il n'explore pas non plus d'autres lois de distribution en l'analyse de sensibilité. La loi de distribution appliquée n'est donc pas argumentée et fait l'objet d'une réserve mineure. Pour les cycles suivants, l'évolution dépend de l'accumulation des saignements articulaires. Pour le nombre de saignements faisant augmenter d'un point le score de Pettersson, c'est l'étude de Coppola qui a été retenue. Il s'agit encore une fois d'une source de données externe, comme je le disais à la diapositive précédente.

Toutefois, le nombre de saignements articulaires à chaque cycle a quant à lui bien reposé sur les données de l'essai clinique HOPE-B, avec une différence selon le traitement reçu : 0,46 saignement articulaire par cycle pour HEMGENIX, et 2,35 saignements articulaires par cycle pour la prophylaxie par facteur IX.

Nous passons aux événements intercurrents et transitionnels, qui ont tous un impact sur les coûts et l'utilité. Nous avons les saignements traités qui sont estimés à partir de l'essai clinique HOPE-B, qui ont une fréquence de survenue différente selon le traitement administré. D'autre part, nous avons aussi les arthroplasties qui sont estimées à partir d'avis d'experts. L'arthroplastie ne peut survenir que dans l'état score de Pettersson 21-28, et lorsqu'elle survient, elle permet un retour à l'état précédent, l'état score de Pettersson 13-20. Les événements indésirables modélisés sont ceux sévères liés au traitement par HEMGENIX observés dans l'essai HOPE-B, et sont appliqués au premier cycle du modèle. Ils sont estimés à partir de l'essai clinique HOPE-B.

Enfin, la prophylaxie est réintroduite lorsque le taux de facteur IX endogène est inférieur à 3 %. Les patients se voient alors appliquer le taux de saignement correspondant à la prophylaxie. L'autre chef de projet vous parlera plus en détail de ce seuil en présentant la gestion de la dimension temporelle et la durabilité de l'effet traitement.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci. Effectivement, on vous propose un focus bref sur cet évènement et sur les choix sur lesquels il repose. Tout d'abord, c'est un évènement qui nous paraît nécessaire et pertinent compte tenu du recul disponible.

En ce qui concerne l'estimation du taux d'activité de synthèse endogène de facteurs IX en deçà duquel la prophylaxie est réintroduite, on a pu voir ensemble que c'est un seuil de 3 % qui est retenu. C'est source d'incertitude. Les différentes valeurs alternatives qui ont été testées ont un impact important sur le résultat.

En ce qui concerne la modélisation de la perte de l'efficacité du traitement à travers la diminution de l'activité de synthèse endogène de facteurs IX, les prédictions et l'extrapolation de l'activité de synthèse se fondent sur la publication de Shah et al. Ce qu'on a pu en retenir et en dire en synthèse, c'est que cette extrapolation repose sur des données dont le recul est limité : deux ans pour les 52 patients de l'essai clinique pivot, et trois ans pour les trois patients de l'étude de phase IIb ; qu'une variabilité importante est observée, particulièrement auprès des patients avec une activité importante de facteurs IX ; et que l'extrapolation repose sur les données de patients répondeurs, uniquement dont le titre d'anticorps neutralisant anti-AAV5 à l'inclusion n'excédait pas 1 pour 678 ; que le traitement des patients pour lesquels ce titre soit supérieur à 1 pour 678 n'est pas exclu ; et que l'efficacité et l'extrapolation sont inconnues chez ces patients qui pourraient recevoir le traitement.

Compte tenu notamment de ces éléments, on conclut que les données extrapolées selon la méthode écrite par Shah et al doivent être considérées avec précaution. Comme on l'avait indiqué, c'est également un qualificatif qui est utilisé par les auteurs de l'étude.

La mobilisation de ces données au cours des 20 années de la simulation génère une forte incertitude.

Enfin, l'incertitude générée par le recours à la méthode décrite n'est en partie pas explorée dans l'analyse de sensibilité. Cela fait l'objet d'une réserve méthodologique importante. C'est notamment en lien avec l'absence d'intégration de paramètres relatifs à la durabilité de traitement dans l'analyse de sensibilité probabiliste.

C'est une première source d'incertitude importante, forte qui est ici exposée.

Ensuite, passons à un deuxième sujet, la mesure et la valorisation de l'utilité spécifiquement des états de santé qui, nous l'avons vu, constituent également une certaine source d'incertitude dans l'analyse. Au cours de l'essai clinique HOPE-B, le questionnaire EQ-5D-5L a été administré, et les données recueillies ont été valorisées selon les préférences de la population générale française.

La méthode d'estimation était la suivante : il est supposé, en lien notamment avec la structure du modèle, que les scores d'utilité soit indépendants de l'état de santé. Il est fait le choix que les scores d'utilité soient différenciés selon le traitement reçu. En d'autres termes, cela revient à proposer un incrément d'utilité pour les patients qui bénéficient de l'efficacité d'HEMGENIX.

L'argumentaire développé par l'industriel pour soutenir ce choix a été le suivant : afin notamment de rendre compte de l'amélioration de la qualité de vie associée à l'arrêt des administrations régulières de traitement prophylactique et afin de rendre compte de l'impact positif d'une meilleure protection des patients, à travers la diminution de la douleur, d'une mobilité plus élevée et d'une activité physique soutenue.

Enfin, cet argumentaire a reposé sur un différentiel de qualité de vie qualifiée de statistiquement significatif, sur la base d'un modèle mixte à mesures répétées qui a été développée. Toutefois, on rappelle que le seuil de significativité n'avait pas été pré-spécifié, et que cette différence n'est pas strictement démontrée.

Ce qu'il faut retenir, ce sont les principaux éléments d'analyse relatifs à l'estimation des scores d'utilité d'état de santé. En premier lieu, un gain d'égalité de vie associé à l'arrêt des administrations régulières, et on a pu en discuter ensemble, n'est pas exclu. Toutefois, il n'est pas formellement démontré au cours de l'essai HOPE-B.

Par ailleurs, ce choix risque d'induire un double comptage avec le bénéfice lié quant à la diminution des saignements à travers l'application de désutilités. On a pu en discuter, le deuxième argument qui est développé par l'industriel, l'impact d'une meilleure protection pourrait également se recouper. On pourrait comprendre qu'il vient être capté également par les désutilités liées aux saignements.

Enfin, on rappelle également que l'essai était conduit en ouvert. Cela peut constituer une source de biais pour les patients dans l'appréciation de leur qualité de vie et dans la complétion des questionnaires reposant sur des critères subjectifs.

On souligne que le choix de différencier les scores d'utilités selon le traitement reçu a un impact important. Effectivement, les analyses de sensibilité en scénarios mobilisant les données d'O'Hara et al, on observe un différentiel de QALY en comparant avec les analyses de références de 69 %.

En conclusion, à ce sujet, il est proposé une réserve méthodologique importante. Le choix d'estimer des scores d'utilité différents selon le traitement reçu ne repose pas sur une argumentation robuste. Le bénéfice traduit par cette différenciation risque d'induire un double comptage avec celui lié à la réduction des saignements, à travers l'application de désutilités associées à ces dernières. C'est une deuxième dimension sous incertitude forte dans l'analyse.

Rapidement au sujet de l'estimation des désutilités liées aux saignements, cela repose sur la source de données suivante : l'étude de Hoxer et al, dont l'objectif était d'estimer la qualité de vie associée à différents états de santé et des complications liées à l'hémophilie chez les patients, notamment français, atteints d'hémophilie A et B. Cela repose notamment sur la répartition entre saignements articulaires et non articulaires, tant sur la durée que sur la répartition entre ces deux types de saignements. La problématique est que la répartition entre ces types de crises et leur durée a été estimée à partir d'avis d'experts qui ont été consultés par l'industriel.

Par ailleurs, cela conduit à retenir une durée des événements de 12,2 jours. Quand on teste une durée réduite à 7 jours, cela a un impact important. On vous propose donc que cela fasse l'objet d'une réserve importante, dont l'intitulé est le suivant : L'estimation de la durée de retentissement des épisodes de saignements traités et de leur localisation repose sur l'avis de trois experts, méthode constituant un faible niveau de preuve. Ces deux paramètres ont un impact important sur les valeurs des désutilités liées aux saignements et sur les résultats de l'analyse.

Un chef de projet, pour la HAS.- Concernant les différents postes de coûts qui ont été pris en compte dans l'analyse, ils vous sont exposés sur la diapositive. Je ne vais pas les citer un à un. Les variables liées au coût d'acquisition des traitements prophylactiques ont un impact important sur les résultats. C'est pour cette raison d'ailleurs que le poids avait été modifié suite à l'échange technique, le poids retenu en analyse de référence est celui issu de la population française, d'autant plus que cette variable n'avait pas d'impact sur l'efficacité du traitement.

Toutefois, la posologie retenue est celle recommandée dans le RCP.

Il est aussi fait l'hypothèse d'une observance à 100 %, car ces deux paramètres ne sont pas recueillis dans l'essai clinique HOPE-B.

Nous vous avons présenté ici les variables liées au coût des traitements et qui ont un impact important sur le différentiel de coûts. Comme je le disais tout à l'heure, l'observance a un impact très important sur les coûts et on voit que lorsque l'on applique une observance à 85 % estimée à partir d'avis d'experts, HEMGENIX perd sa dominance et l'on obtient un RDCR de 89 000 euros par QALY. L'industriel argumente que cette hypothèse est compensée par une posologie qui est conservatrice, car elle est basée sur le RCP. Cette posologie basée sur le RCP est inférieure à celle estimée à partir d'avis d'experts. Mais ce que l'on observe, c'est que lorsqu'on combine une observance à 85 % avec la posologie estimée à partir d'avis d'experts et la répartition des coûts issus de l'étude de marché française, on a encore un différentiel de coûts qui diminue de 24 % en valeur absolue. La posologie basée sur le RCP ne compense que partiellement l'hypothèse d'une observance à 100 %.

Ensuite, l'analyse de sensibilité déterministe montre qu'une variation des coûts de la prophylaxie de moins 20 % entraîne une perte de la dominance d'HEMGENIX, avec un RDCR de 309 000 euros par QALY.

Nous vous proposons une réserve importante : concernant l'estimation des coûts relatifs au traitement prophylactique par concentré de facteurs IX, car en l'absence de données disponibles autres que celles issues de l'avis d'expert, au regard de la plausibilité discutable d'une observance totale de 100 % et de l'impact important en faveur d'etranacogene dezaparvovec et de ce choix sur le différentiel de coûts de l'hypothèse, l'observance reposant sur un avis d'expert aurait dû être privilégiée en analyse de référence.

Ensuite, en raison notamment de la forte sensibilité des résultats au coût des prophylaxies, les coûts de la prophylaxie estimés par l'industriel ont été comparés à ceux qui nous ont été transmis par la CNAM dans le cadre d'une collaboration avec la HAS. Cette comparaison présente des limites, notamment sur le fait qu'on ne peut pas identifier de façon précise et spécifique les patients sévères et modérément sévères.

Toutefois, afin de répondre à cette limite, la comparaison a été affinée en se limitant uniquement aux patients dont le nombre de délivrances était supérieur ou égal à 5, afin d'affiner la sélection des patients qui correspondrait justement aux patients sévères, et en excluant de la sorte les patients qui seraient traités à la demande. Nous observons que le coût total observé dans l'extraction de la CNAM présente un ordre de grandeur différent et inférieur au coût qui a été estimé par l'industriel.

Ce qui nous amène à conclure que l'estimation des coûts liés à l'acquisition des traitements substitutifs par concentrés de facteur IX est incertaine et entraîne une variabilité très importante des résultats de l'analyse et des variations crédibles des coûts liés à l'acquisition des traitements substitutifs par concentrés de facteurs IX, entraîne une perte de la dominance d'etranacogene dezaparvovec.

Les résultats sont invalidés, car entachés d'une incertitude globale majeure. Concernant les analyses de sensibilité déterministes, mis à part les deux paramètres relatifs au coût des traitements substitutifs par concentrés de facteur IX qui entraînaient une perte de la dominance et l'expression d'un RDCR, les résultats des autres paramètres testés ne sont pas présentés et ne sont pas, par conséquent, quantifiés, malgré une demande formulée par la HAS lors de l'échange technique. Nous vous proposons donc une réserve importante sur ce point.

Dans l'analyse de sensibilité probabiliste, on observe que 30 % des simulations ne sont pas dans le cadran de dominance.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous proposons de passer désormais à l'analyse d'impact budgétaire. Pour rappel, l'objectif est d'estimer les conséquences financières annuelles liées à l'introduction d'HEMGENIX au sein d'une cohorte de patients prévalents atteints d'hémophilie B sévère et modérément sévère sans antécédent d'inhibiteurs et préalablement traités par prophylaxie. C'est l'indication. La perspective est celle de l'Assurance-maladie obligatoire.

L'horizon temporel retenu est de cinq ans, avec un début d'analyse en 2024. La population d'analyse est cohérente avec les patients en indication. Les scénarios comparés sont un scénario sans HEMGENIX dans lequel l'option de prise en charge disponible est uniquement la prophylaxie par concentré de facteurs IX exogènes et un scénario avec HEMGENIX dans lequel les options de prise en charge sont soit le traitement par HEMGENIX, soit la prophylaxie par concentrés de facteurs IX exogènes.

En ce qui concerne spécifiquement les alternatives disponibles s'agissant des facteurs IX exogènes, seuls les EHL, les traitements à demi-vie étendue sont retenus dans l'analyse. Ce sont Alprolix, Idelvion, car ils totalisent ■ % des parts de marché. Il a été jugé que dans l'exercice d'une analyse d'impact budgétaire, c'était pertinent de retenir uniquement ces traitements.

En ce qui concerne l'estimation de la population cible. Brièvement, cela a reposé sur les données de FranceCoag. Le schéma poursuivi a été décrit en GT Eco. Il conduit *in fine* à estimer environ la population cible à 300 patients, à laquelle il est considéré, du fait de la croissance de la population française, l'ajout par la croissance annuelle d'un patient, 300 patients en année 1 en 2024, et 304 patients en année 2028.

L'estimation de la population cible a été jugée cohérente avec celle de l'avis de la Commission de la transparence.

En ce qui concerne la population rejointe, l'estimation des parts de marché entre les alternatives disponibles a reposé sur des hypothèses de l'industriel. Elles vous sont ici exposées. Ce sont des proportions de patients traités cumulés. En année 1, il est supposé que ■ % des patients seront traités, et cela ira de manière croissante jusqu'en année 2028 de l'analyse de référence à ■ % cumulés de patients traités.

Des analyses ont été conduites afin de faire varier les différentes dynamiques de pénétration de marché qui pourraient être envisagées. Elles seront commentées, notamment à l'occasion de la lecture de la conclusion de l'avis, mais elles soulignent l'impact important que peuvent avoir ces parts de marché et l'incertitude qui sont inhérentes à l'estimation de ces dernières.

Concrètement, en analyse de référence, cela revient à traiter ■ patients en année 1 et ■ patients cumulés par HEMGENIX en année 2028.

Un chef de projet, pour la HAS.- Les données d'efficacité qui ont été mobilisées sont identiques à celles de l'analyse de l'efficacité, donc on ne va pas y revenir.

Concernant les différents postes de coûts pris en compte dans l'analyse d'impact budgétaire, ils sont aussi identiques à ceux de l'analyse de l'efficacité. De manière transposable à l'analyse de l'efficacité, nous vous proposons une réserve importante sur l'hypothèse d'une observance à 100 % qui est peu plausible, et qui n'aurait pas dû être privilégiée en raison d'avis d'experts disponibles suggérant une observance à 85 %. On notera également que contrairement à l'analyse de sensibilité déterministe de l'analyse de l'efficacité, l'industriel n'a pas directement testé l'impact de la variabilité du coût des traitements prophylactiques. Cela fait l'objet d'une réserve mineure.

Un chef de projet, pour la HAS.- Brièvement les résultats, ensuite, on pourra les commenter à l'occasion de la lecture de la proposition de conclusion. Sur un horizon temporel de cinq ans, l'introduction d'HEMGENIX génère une augmentation des dépenses de l'Assurance-maladie de 63 %, soit une augmentation d'environ [REDACTED] d'euros, sur les cinq ans de l'horizon temporel, avec la dynamique qui est ici perceptible visuellement sur les différentes années qui considèrent des parts de marché croissantes.

En ce qui concerne les analyses de sensibilité conduites, on proposera aussi de commenter les principales à travers la lecture de la conclusion.

Avant cela, peut-être une synthèse des réserves méthodologiques qui ont été formulées. Nous avons parcouru ensemble une majorité des réserves méthodologiques importantes. Toutefois dans l'objectif de rester succincts, nous en avons omis certaines, notamment une sur la population simulée de l'analyse de l'efficacité, soulignant le fait que des patients énéant 0.34.03 titre d'anticorps AAV5, entre 1 pour 678 et 1 pour 3 000 n'étaient pas inclus dans l'analyse, et que l'incertitude des résultats n'est pas explorable relatif à ce sujet. Mais c'est en lien également avec l'extrapolation de l'efficacité du traitement dans le temps. Deux réserves méthodologiques mineures sur l'estimation des probabilités de transition qui avaient été exposées en GT Eco. C'est tout pour l'analyse de l'efficacité.

Il y a une réserve importante pour l'analyse d'impact budgétaire et une réserve mineure pour l'analyse de l'impact budgétaire également, qui ont été exposés précédemment.

Voilà pour l'essentiel. On vous propose de passer à la lecture des éléments de conclusion ou l'intervention des rapporteurs comme vous le souhaitez.

M. BERDAÏ.- Je suis prêt à commenter, mais c'est comme vous le souhaitez.

M. RUSCH.- Peut-être les rapporteurs ?

M. BERDAÏ.- J'ai compris que Fanny n'était peut-être pas connectée, donc je prends la liberté de commencer.

M. RUSCH.- Merci.

M. BERDAÏ.- Beaucoup de choses ont déjà été exposées. Merci aux chefs de projet pour l'exposé très complet. Par ailleurs, aussi à Fanny pour les discussions extrêmement intéressantes sur ce dossier qui est relatif à une thérapie véritablement innovante pour une pathologie par nature chronique. Elle est innovante par l'aspect thérapie génique qui vise à donner de l'autonomie à des patients qui, à l'heure actuelle, nécessitent des injections répétées de facteurs de coagulation pour compenser leur déficit dans ce facteur de coagulation qui en l'occurrence est le facteur IX.

L'AMM vise des adultes, des personnes qui ont déjà malheureusement l'habitude de s'injecter ou d'avoir une injection régulière. On a tout de même l'avantage de produits dont la demi-vie est de plus en plus longue. On a des patients qui, maintenant, on l'a bien vu sur les parts de marché, bénéficient de produits pour lesquels on n'est plus sur un schéma d'injections multiples hebdomadaires, sur des schémas plus longs, avec jusque dans certains cas même moins d'une injection toutes les deux semaines. En sachant qu'il s'agit de patients dont le phénotype est grave, c'est-à-dire dont le taux est bas, même s'il n'est pas inférieur à 1 %, ce sont des patients qui peuvent être au-dessus ce taux de 1 %, mais qui ont des hémorragies répétées à un point que leur phénotype est grave et nécessite un traitement prophylactique, donc continu.

Cela a été dit aussi, la population cible est de 300 en France, un peu plus de 300. Cela fait une population conséquente. Si on l'extrapole sur l'Union européenne et si l'on rajoute le territoire des USA, cela fait 4 000 patients. Au regard de cette capacité de recrutement, force est de constater que l'essai clinique a recruté dans 33 sites d'investigation répartis aux Etats-Unis, dans l'Union européenne et au Royaume-Uni, un nombre total de 55 patients, dont 54 ont pu avoir l'injection complète, puisqu'un d'entre eux a présenté un événement indésirable de nature hypersensibilité au moment de l'injection, et que 53 ont été suivis jusqu'à la fin de la période de suivi prévue par l'essai pivot, qui était la phase III.

Par ailleurs, cet essai, même s'il s'agit d'une population rare avec un médicament orphelin, néanmoins, j'ai rappelé le chiffre de patients pouvant être intéressés par l'AMM telle qu'elle a été octroyée, c'est un essai qui a été réalisé avec une méthodologie qui expose à des faiblesses. Je n'irai pas dans le détail, c'est un essai mono-bras avec des patients qui ont été propres témoins. Néanmoins, cet essai HOPE-B a permis d'aboutir, au bout de deux ans, à des données qui montrent non seulement l'hypothèse initiale de non-infériorité, mais aussi une supériorité en termes de, là aussi, ça a été dit, taux annuels d'hémorragie, de taux de saignement annuels qui

passent en taux annuel de 4,2 à 1,5. Cela a permis, malgré les faiblesses liées à ce que je viens de dire, une ASMR de niveau IV et un SMR important.

Malheureusement, vu la durée de suivi, bien évidemment, il n'y a pas eu d'objectivation davantage en termes fonctionnels, parce que ce sont des complications, des saignements qui entraînent des limitations, notamment locomotrices par hémorragie articulaire, sachant qu'il peut y avoir d'autres inconvénients et d'autres sites hémorragiques.

Ce dossier très intéressant, et avec ces limites, soulève des interrogations qui ont un impact sur l'évaluation médico-économique. Notamment, je n'y reviendrai pas dans le détail parce que je l'ai déjà dit, l'efficacité clinique par rapport à l'horizon temporel. Cet horizon temporel est prolongé, mais c'est la raison d'être de ce type de thérapie génique. On essaye d'avoir effectivement à long terme un bénéfice clinique chez des patients dont les complications ne s'expriment qu'après un certain nombre d'hémorragies et de temps.

Une étude a été réalisée, a été proposée, a même été publiée. C'est l'étude Shah, qui a été mentionnée avec une efficacité à long terme, en termes de persistance d'un taux d'évolution, de cinétique, de taux de facteur IX circulant, avec un certain nombre de modélisations. Mais ça reste, pour des raisons qui ont déjà été dites, aléatoires dans ces résultats à long terme. Il y a une estimation malgré tout, si on prend les résultats d'une façon extrêmement résumée, c'est leur faire une certaine injustice, mais on pourrait y revenir si besoin, cela a été exposé de façon plus détaillée par les chefs de projet, mais on a un taux d'au moins 2 %, c'est-à-dire un nombre de patients qui rechute à un taux inférieur à 2 %, qui est estimé à 11 % de la population à 25 ans. Ensuite, tout dépend du taux limite.

Effectivement, au décours de l'échange technique, ces valeurs ont été estimées avec un taux à 3 %, mais sachant que les microhémorragies, qui ont à long terme une importance, apparaissent dès un taux à peu près à 15 %. Evidemment, ce n'est pas une règle absolue, il y a des variations, mais en termes de vie réelle pour les patients, même si l'on est à un taux inférieur à 2 %, cela n'empêche pas d'avoir des microhémorragies et d'avoir à long terme, sans avoir de signes cliniques immédiats, du fait de ces microhémorragies silencieuses d'un point de vue clinique, des complications articulaires qui ont une importance capitale. C'est aussi pour souligner les interrogations liées à l'évaluation et les données d'évaluation qui nous sont soumises.

Par contre, si on ne pouvait pas attendre du développement clinique et des données qui sont présentées, une mesure long terme de l'impact fonctionnel au niveau articulaire, on aurait pu attendre au moins un signal positif sur certains aspects liés soit par exemple à la douleur, puisque c'est directement lié à des hémorragies symptomatiques, soit à la commodité sur deux ans. Remplacer une injection toutes les deux semaines ou, selon le cas un peu plus fréquent, on aurait

pu attendre un signal sur deux ans, même sur un effectif relativement réduit qui d'ailleurs cela a été dit, était en ouvert. Je dis en ouvert parce que ça peut dans ce cas favoriser l'expression d'un bénéfice attendu par les patients *a priori*. Ce que je dis n'est pas péjoratif, c'est une faiblesse par construction méthodologique. On aurait pu attendre un signal par exemple sur la commodité d'emploi.

D'ailleurs, de manière tout à fait fondée, le promoteur et le laboratoire demandeur ont mené un essai clinique de phase III, en prévoyant même de manière exploratoire un certain nombre de critères qui ont une importance clinique, et aussi sur l'évaluation médico-économique, qui sont deux critères de qualité de vie : un générique classique, l'EQ-5D-5L, mais aussi un critère spécifique pour ce type de pathologie, mais aussi des PROMs, avec du recueil, encore une fois, de choses pour lesquelles on ne pouvait pas s'attendre à avoir un résultat des complications à long terme, mais aussi, des recueils de données sur des manifestations à court terme. Malgré le taux de TSA, le taux de saignement annuel différent, on n'a pas de retour de signal sur, par exemple, la douleur.

On n'a pas de signal non plus en termes de commodité. Cela m'amène à un certain nombre de réflexions et de réserves sur le bénéfice vécu. C'est peut-être lié au fait que ces patients sont des personnes adultes. Dans l'essai clinique, ce sont des personnes qui ont 41 ans en moyenne. Cela allait de 25 ans, de mémoire, à près de 50 ans. Ce sont des patients qui avaient déjà l'habitude et qui ont vécu aussi le passage de produits à plus courte demi-vie à des demi-vies plus longues. D'ailleurs, c'est aussi confirmé par l'absence d'accès précoce. L'absence d'accès précoce montre bien qu'il n'y a pas de nécessité immédiate à mettre à disposition. On peut se donner le temps de réfléchir et de bien évaluer ces dossiers.

Autre élément qui pose question et qu'on doit garder dans l'esprit, c'est que comme tout médicament qui agit, il y a des effets indésirables, ceux qui sont déjà connus et ceux qui ne sont pas encore connus et que l'on peut suspecter du fait de la connaissance du mécanisme d'action et de médicaments similaires. Parmi ceux qui sont connus, cela apparaît dans le RCP, ce sont les atteintes hépatiques qui n'empêchent pas d'avoir un rapport bénéfice-risque positif. Mais effectivement, le fait d'utiliser un vecteur viral et néo-viral, et par construction, là aussi, l'intégration du gène correcteur dans les hépatocytes du receveur font que chez un certain nombre de patients, il y a une réaction hépatique, et dans un certain nombre de cas, une augmentation de transaminases qui amène à ce qu'il y ait une corticothérapie. En moyenne elle était de 80 jours, à peu près trois mois, pour les 20 % de patients présentant une augmentation des transaminases avec nécessité de corticothérapie dans l'essai.

Il faut toujours être très attentif parce que pour un médicament dans une population relativement réduite, avoir une atteinte hépatique, cela n'exclut pas que dans une population plus large, dans des conditions réelles de traitement, on puisse avoir des manifestations beaucoup plus préoccupantes.

Dernier élément, peut-être pour nourrir la réflexion en étant beaucoup plus succinct et réducteur que l'exposé précédent qui était très complet. Bien évidemment, le risque que l'on voit apparaître de façon concrète pour d'autres médicaments aux mécanismes d'action similaire, je ne dis pas identique, c'est le risque de cancérogenèse qui peut apparaître. Il est difficilement évaluable en termes quantitatifs, mais cela reste effectivement une question posée.

Merci pour votre attention.

M. RUSCH.- Merci beaucoup Driss. Fanny Monmousseau est-elle avec nous ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Non Fanny est absente. Elle nous en avait fait part.

M. RUSCH.- D'accord. C'est un dossier qu'on avait abordé à plusieurs reprises et de façon approfondie. Merci Driss de nous avoir rappelé tous ces éléments fondamentaux. J'en profite peut-être pour signaler qu'on avait annoncé ce matin également les déports. C'est un point qui avait été abordé. Je crois que dans les déports, il y avait en particulier Monsieur Gaëtan Duport qui devait se déporter. C'était bien ça ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Oui.

M. RUSCH.- Peut-être voir s'il y a d'autres points à représenter sur ce document, Alexandre ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Non, sauf s'il y a des questions, on peut vous proposer de partager les éléments de la conclusion si cela vous va.

M. RUSCH.- Je ne vois pas de prise de parole, donc je vous propose d'aller sur la présentation de la conclusion.

Un chef de projet, pour la HAS.- Très bien. Dans la version qui vous sera présentée, on essaye d'intégrer un maximum des éléments qui ont été recommandés en groupe de travail éco.

En premier lieu sur l'analyse de l'efficience, il est rappelé l'objectif de l'analyse : établir l'efficience d'HEMGENIX dans la population de l'indication, comparativement, on va composer de traitements prophétiques par facteur IX exogène sur un horizon temporel de 20 ans.

En ce qui concerne la conformité méthodologique, la méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit est acceptable, bien qu'elle soulève sept réserves importantes et deux réserves mineures qui ont été exposées successivement en GT, puis, pour certaines d'entre elles, en commission.

En ce qui concerne l'efficience, au prix retenu dans la modélisation de [REDACTED] euros TTC pour une injection unique sur un horizon temporel de 20 ans et selon les hypothèses de l'industriel retenues dans la modélisation, la dominance revendiquée dans les analyses coût-utilité et coût-efficacité du traitement HEMGENIX, en comparaison au traitement prophylactique par concentré substitutif de facteurs IX n'est pas retenue par la CEESP en raison d'une incertitude globale majeure associée à ce résultat. Cette incertitude est portée par un faisceau d'éléments développés ci-dessous.

En premier lieu, l'incertitude relative à la durabilité de l'effet du traitement, dont l'estimation repose sur des données pour lesquelles le suivi disponible est d'au maximum trois ans sur un horizon temporel de 20 ans. L'estimation de la durée au cours de laquelle les patients traités par HEMGENIX bénéficieront de l'efficacité du traitement repose sur deux paramètres : le seuil d'activité de synthèse endogène de facteur IX en deçà duquel il est supposé que la prophylaxie est réintroduite, et la modélisation d'une perte progressive de l'efficacité du traitement, à travers une diminution de l'activité de synthèse endogène de facteur IX. En l'absence de consensus clinique quant à la définition de l'hémophilie modérément sévère, le choix d'un seuil de 3 % demeure incertain. La perte d'efficacité, dont l'estimation se fonde sur la méthode décrite par Shah et al est à considérer avec précaution, compte tenu notamment du recul limité de données sur lesquelles reposent les prédictions, deux ans de suivi pour les patients de la population FAS de l'essai pivot HOPE-B, et trois ans de suivi pour les trois patients de la phase IIb.

La durabilité de l'effet du traitement et l'incertitude relative à cette dernière ont des implications sur deux autres sources d'incertitudes exposées ci-après, dans la mesure où la prophylaxie étant instaurée pour les patients dont l'effet du traitement est perdu, d'une part, les coûts à cette dernière sont comptabilisés, d'autre part, l'incrément de qualité de vie associé à HEMGENIX n'est plus appliqué.

Une deuxième source d'incertitudes importantes est l'incertitude relative à l'estimation des coûts des traitements prophylactiques par concentré de facteur IX. Des variations crédibles des coûts relatifs à l'acquisition des traitements prophylactiques par concentré de facteurs IX entraînent, toutes choses égales par ailleurs, un renversement du différentiel de coûts, et par conséquent une perte de dominance d'HEMGENIX. Une diminution de 20 % des coûts totaux liée à l'acquisition des traitements prophylactiques entraîne une perte de la dominance d'HEMGENIX. La pertinence de cette variation est confortée par les résultats d'une analyse *ad hoc* conduit par la CNAM, visant à identifier les coûts annuels liés au traitement substitutif par concentré de facteur IX des patients français atteints d'hémophilie B. L'hypothèse d'une observance totale par les patients de leur traitement prophylactique par concentré de facteur IX est discutable et n'est

pas étayée. L'analyse de sensibilité en scénario cible une observance moindre, soit 85 %, recueillie auprès des experts consultés par l'industriel, induit une perte de la dominance d'HEMGENIX.

Enfin, troisième source d'incertitude forte, l'incertitude relative au gain d'années de vie ajustée sur la qualité de vie. Le choix de la structure du modèle se fondant sur le score de Pettersson, conduit notamment à l'estimation de scores d'utilité indépendants de l'état de santé des patients. Le gain d'années de vie ajusté sur la qualité de vie repose principalement sur la différenciation des scores d'utilité selon le traitement reçu. Ce choix ne repose pas sur une argumentation robuste, et risque d'induire un double comptage avec le gain d'années de vie ajusté sur la qualité de vie liée à la réduction des saignements.

Sur l'impact budgétaire, il est rappelé l'objectif recherché par cette analyse et son horizon temporel de cinq ans. En ce qui concerne la conformité méthodologique, il est souligné qu'elle soulève une réserve importante et une réserve mineure.

Enfin, en ce qui concerne l'impact budgétaire, au prix revendiqué pour une unique injection, selon les choix et hypothèses de l'industriel retenus dans la modélisation, l'introduction d'HEMGENIX générerait une augmentation des dépenses d'environ [REDACTED] d'euros cumulés à cinq ans, soit une augmentation de 63 % des dépenses de l'Assurance-maladie, portée à 68 % par l'acquisition du traitement.

La population rejointe cumulée s'élève à [REDACTED] patients pour une population cible de 304 patients. L'estimation des populations rejointes est incertaine, en raison notamment de la difficulté à estimer la proportion de patients inéligibles à la thérapie génique.

Comme indiqué précédemment, des scénarios de pénétration de marché respectivement plus rapide et plus lente ont été testés. Dans le cadre d'une pénétration plus lente, la variation de l'impact budgétaire associé est d'ampleur similaire, tandis que dans le cas d'une pénétration plus rapide, la variation de l'impact budgétaire associé est moins importante que celle de la prise de marché associée.

Similairement à leur estimation dans l'analyse de l'efficacité, l'estimation des coûts liés à l'acquisition des traitements prophylactiques par concentré de facteurs IX est incertaine, notamment en raison de l'hypothèse d'une observance de 100 %. Toutes choses égales par ailleurs, les analyses de sensibilité explorant l'impact des hypothèses relatives au coût d'acquisition des traitements prophylactiques montrent une variation de l'impact budgétaire comprise entre 2 et 4 %.

S'agissant de la durabilité de l'efficacité du traitement dans le temps, l'incertitude générée par son estimation s'avère moins problématique à un horizon temporel de cinq ans, adapté quant à lui à une analyse d'impact budgétaire.

Ainsi, au regard de l'incertitude liée d'une part à l'estimation des coûts d'acquisition des traitements prophylactiques et d'autre part à l'estimation de la population rejointe, attendue en pratique courante, l'impact budgétaire estimé demeure incertain.

Enfin, je vous propose de passer à la conclusion de la commission qui synthétise l'ensemble de ces points. Étant donné ce qui précède, la CEESP conclut que l'analyse déposée par l'industriel ne permet pas de démontrer l'efficacité d'HEMGENIX dans le traitement des patients adultes atteints d'hémophilie B sévère et modérément sévère sans antécédent d'inhibiteurs du facteur IX et préalablement traités en prophylaxie en raison d'une incertitude globale majeure qui rend les résultats ininterprétables.

Les principales sources d'incertitudes sont relatives à la durabilité de l'effet du traitement sur un horizon temporel de 20 ans, à l'estimation des coûts des traitements prophylactiques par concentré de facteurs IX et à au gain d'années de vie ajusté sur la qualité de vie.

Au prix revendiqué d'environ [REDACTED] d'euros pour une injection unique, et selon les choix et hypothèses de l'industriel, l'introduction d'HEMGENIX génère une augmentation des dépenses d'environ [REDACTED] d'euros cumulés sur cinq ans, soit une augmentation de 63 % des dépenses de l'Assurance-maladie portée à 68 % par l'acquisition du traitement. La population rejointe cumulée s'élève à [REDACTED] patients pour une population cible de 304 patients.

Cet impact budgétaire est toutefois empreint d'une incertitude générée notamment par les estimations des coûts d'acquisition des traitements prophylactiques, et de la population rejointe attendue en pratique courante française.

Enfin, pour finir, les données complémentaires. Considérant les différentes sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité, et également d'impact budgétaire pour certaines d'entre elles, ont besoin d'être corroborés par des données comparatives visant notamment à documenter la durabilité de l'efficacité du traitement dans le temps et l'évolution clinique des patients. Elles ont besoin d'être corroborées par les caractéristiques des patients traités, dont le taux d'anticorps neutralisant anti-AAV5 à l'instauration du traitement, la qualité de vie des patients selon les traitements reçus, le profil de tolérance et en particulier l'évaluation de la tolérance hépatique, des événements thrombotiques et l'apparition d'inhibiteurs anti-facteurs IX, enfin, visant à documenter l'observance par les patients de leur traitement prophylactique par concentré de facteurs IX.

M. RUSCH.- Merci beaucoup. Je regarde s'il y a des demandes de prise de parole. Je n'en vois pas. S'il n'y en a pas, je vous propose de passer au vote. Samantha.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- On est à 21 favorable.

M. RUSCH.- Très bien. Merci Samantha, merci beaucoup.

Je crois que l'on a terminé sur cette séquence et que je regarde l'heure avec attention, on est pile-poil dans les délais, je pense.