



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 - Avis économique - ROCTAVIAN dans le traitement de l'hémophilie A sévère (BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED) - ECO-EFFI 594

M. RUSCH.- On va aller sur l'avis économique ROCTAVIAN. Les présentations sont réalisées par les chefs de projets et les rapporteurs sont encore Driss, il travaille beaucoup Driss Berdaï, et Lionel Perrier.

M. DUPORT.- Je vous annonce que je me déporte. Merci beaucoup et je reviens dans une heure. Faites-moi signe, et je serai de retour. Merci beaucoup.

M. RUSCH.- Merci, merci Gaëtan.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. On va enchaîner sur ROCTAVIAN, qui est indiqué dans le traitement de l'hémophilie A sévère chez les patients adultes sans antécédent d'inhibiteurs du facteur VIII et sans anticorps détectables au virus adénoassocié de sérotype 5. Comme indiqué, nous étions les chefs de projet sur ce sujet, et nous remercions nos rapporteurs, Driss et Lionel, pour l'échange et pour l'accompagnement et également un autre chef de projet.

Rapidement, le contexte de cette évaluation. Le produit a obtenu son AMM conditionnel en août 2022 dans une indication similaire, comparable à celle pour laquelle le remboursement est revendiqué. Ces revendications étaient les suivantes : un SMR important, une ASMR de niveau III dans la stratégie thérapeutique et ils revendiquent un coût par flacon d'environ [REDACTED] euros TTC, sachant qu'au poids qui est retenu dans la modélisation, il est nécessaire d'acquérir 28 flacons.

L'évaluation de la commission de la transparence a été la suivante. Ont été octroyés un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique.

Le produit n'a pas fait l'objet d'un accès dérogatoire. Ses revendications sont les suivantes, on s'en excuse, contrairement à ce qui a pu être dit en GT Eco, l'industriel a revendiqué un impact sur les trois critères qui sont identifiés : sur l'organisation des soins, sur les pratiques professionnelles et sur les conditions de prise en charge de la maladie.

La population cible estimée est d'environ 725 patients par an maximum, comme l'a indiqué la commission de la transparence dans son avis. Le chiffre d'affaires en deuxième année pleine de commercialisation est estimé à environ [REDACTED] d'euros.

Nous n'avons pas de contribution de l'association de patients sur ce produit.

La pathologie, l'hémophilie A est une maladie rare. C'est une maladie hémorragique héréditaire due à un déficit en facteur VIII de coagulation. L'épidémiologie : la prévalence est d'environ 1 pour 600 000 personnes en Europe, correspondant à une population cible de 725 patients.

L'objectif de la prise en charge est de contrôler précocement ou de prévenir les épisodes hémorragiques et leurs complications à court et long terme, en se reposant sur deux stratégies : soit le traitement à la demande ou la prophylaxie de façon continue, qui est considérée dans l'analyse que nous allons pouvoir approfondir et développer ensemble.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci. Concernant le jeu de données cliniques sur lequel repose l'évaluation de ROCTAVIAN, il s'agit principalement de l'étude pivot 270-301, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de ROCTAVIAN sur l'évolution du taux d'activité du facteur VIII au cours du temps. Il s'agissait d'une étude de phase III, multicentrique, ouverte et simple bras. L'objectif principal était la variation du taux d'activité du facteur VIII au cours du temps. Il y avait une comparaison entre la valeur obtenue à la date de point par rapport à l'inclusion.

Vous avez ici présenté le *design* de l'essai et, comme vous pouvez le voir, il y a eu un rollover qui a permis aux patients de l'étude interventionnelle 902 d'intégrer l'étude 270-301 pour un suivi à la dernière date de point d'environ trois ans. Vous avez ici présenté l'évolution de ce taux de facteur VIII au cours du temps, au cours de l'essai.

Comme vous le voyez, il y a une décroissance visuelle qui apparaît et qui vient faire écho aux conclusions de la CT, qui ont abouti à une ASMR V dans la stratégie thérapeutique, notamment en raison de l'incertitude vis-à-vis de maintien de l'effet traitement au cours du temps.

Un chef de projet, pour la HAS.- On peut enchaîner sur l'analyse de l'efficience et commencer par ses principaux choix structurants. L'objectif de l'analyse, tel qu'il a été défini et proposé par l'industriel, est d'évaluer l'efficience de ROCTAVIAN suivi d'un traitement en prophylaxie, en comparaison à chaque prophylaxie seule chez les patients, les hommes adultes atteints d'hémophilie A, et plus précisément, les patients de l'indication. On reviendra sur cet objectif plus en détail, et sur les implications qu'il peut y avoir.

Le type d'analyse : l'industriel n'a proposé qu'une analyse coût-utilité et suite à notre échange, notamment en GT Eco à ce sujet, l'absence d'analyse coût-efficacité fait l'objet d'une réserve méthodologique importante, cette absence n'étant pas justifiée et ne se conformant pas aux recommandations.

La perspective retenue est celle du système de santé.

Suite à l'échange technique, l'horizon temporel est défini à dix ans, le taux d'actualisation est conforme aux recommandations, la population d'analyse correspond à celle revendiquée au remboursement, et les options thérapeutiques identifiées dans le traitement prophylactique continu de l'hémophilie A sévère sont les facteurs VIII recombinants à demi-vie standard, les SHL ;

les facteurs VIII recombinants à demi-vie prolongée, les EHL ; et l'emicizumab ou l'HEMLIBRA ou inaudible 1.21.34.

Focus sur l'objectif, c'est un sujet qu'on a pu approfondir ensemble, l'objectif, tel que formulé par l'industriel, conduit à évaluer l'efficacité d'une séquence, de plusieurs séquences d'ailleurs, de ROCTAVIAN suivi d'un régime de prophylaxie. Cela peut être l'une des trois options qui ont été identifiées et mentionnées juste avant, en comparaison à cette option en question. Dans ce tableau, vous sont exposées les trois comparaisons, deux à deux qui sont proposées sur la base de cet objectif tel que proposé par l'industriel.

Ce qu'on a pu en dire, c'est que tout d'abord, tel que formulé, cet objectif enjoint à la conduite de comparaison deux à deux, et c'est visé par une réserve méthodologique majeure. L'objectif et l'analyse qui en découlent ne permettent pas de comparer entre elles les stratégies qui constituent la frontière d'efficacité.

Concernant la population simulée. Les caractéristiques de la population simulée sont les suivantes : on a une proportion d'hommes de 100 %, un âge moyen d'environ 32 ans, pour un âge médian de 30 ans, et un poids d'environ 74 kilos. Les deux premières caractéristiques, la proportion d'hommes et l'âge de la population, sont documentées à partir de l'essai clinique pivot que l'autre chef de service vous a présenté. Alors que le poids est documenté à partir de l'étude CHESS, une étude européenne dont l'objectif était d'estimer le poids économique et psychosocial de l'hémophilie sévère dans cinq pays européens, dont la France, avec 272 patients français, dont 200 patients atteints d'hémophilie A. Ces caractéristiques ont été comparées à des sources de données françaises, dont la cohorte France-Coag et des données issues du SNDS.

Ce qu'il faut en retenir, c'est que l'âge de la population simulée, d'environ 30 ans, semble être comparable à celui de la population française de l'indication sur la base des comparaisons qui ont été proposées, mais, et toutefois l'industriel l'indique, ROCTAVIAN pourrait être proposé à des patients plus âgés en pratique courante. Concernant le poids, ne pas recourir à l'essai clinique nous a paru acceptable, notamment compte tenu de la posologie du traitement qui repose sur le poids. Toutefois, on souligne que la représentativité des patients de l'étude CHESS n'a pas été discutée et que les résultats de l'analyse de sensibilité sont sensibles, voire très sensibles, au poids des patients dans l'analyse.

Un chef de projet, pour la HAS.- Concernant la structure du modèle que nous avons déjà pu présenter lors du GT Eco, il s'agit d'un modèle markovien de micro-simulation considérant cinq états de santé, en fonction du nombre d'atteintes particulières et, comme expliqué, les probabilités de survenue des événements sont identiques pour l'ensemble de ces états. Inaudible 1.25.08 donc faire une approximation d'un modèle à deux états de santé, vivant décédé.

Les événements modélisés sont les saignements et les événements indésirables. Etant donné l'impact des atteintes articulaires dans l'évolution naturelle de la maladie et de la simplification qui a été proposée par l'industriel au regard des données disponibles, nous vous proposons la réserve importante suivante : La structure du modèle proposée en analyse de référence ne permet qu'une modélisation sommaire de l'histoire naturelle de la maladie et ne tient pas compte notamment de l'évolution de la pathologie au travers des atteintes articulaires éprouvées par les patients.

Une attention particulière a également été portée dans le cadre de l'évaluation sur la perte de l'effet traitement, le maintien de l'efficacité au cours du temps. Pour rappel, la perte de réponse d'un patient au valoctocogene est simulée au moyen d'une combinaison de trois critères qui doivent être tous réunis, à savoir : un taux de facteur VIII inférieur à 5 IU/dL, la survenue d'au moins deux saignements dans les six mois précédents le retour à la prophylaxie, enfin le retour à une prophylaxie via un concentré de facteur VIII.

Cette définition dans un premier temps nous pose problème, dans la mesure où elle n'est pas soutenue explicitement par le RCP et elle repose sur des arguments cliniques qui ont été peu détaillés. Par ailleurs, la transposabilité de ces critères à la pratique courante n'est pas établie ni discutée. Enfin, il y a aussi une incertitude dans la manière dont la combinaison est construite en ce qu'elle prend en compte le retour à la prophylaxie alors qu'elle nous apparaissait comme une conséquence de la perte de l'effet traitement.

Enfin, les analyses de sensibilité qui ont été développées ont permis de montrer l'impact de la définition de cette perte de réponse au traitement sur les résultats, et nous ont conduits à vous proposer cette réserve importante, à savoir : la plausibilité de la définition de la perte de réponse, à travers une combinaison de trois critères, relatifs respectivement à l'activité endogène de synthèse de facteurs VIII, à l'accumulation des saignements traités sur une période donnée et au retour à un régime prophylactique continu, n'a pas été étayée. Les analyses de sensibilité retenant successivement deux des trois critères montrent une sensibilité importante des résultats de l'analyse à la définition de la perte de réponse.

Enfin, par rapport à l'analyse de référence, un commentaire, c'est que la combinaison de ces trois critères conduit à considérer une durée moyenne de réponse au traitement de 14 ans, qui se heurte notamment à la conclusion de la CT et aux données cliniques qui vous ont été présentées par rapport à l'essai 270-301.

Nous allons nous pencher désormais sur ces différents critères et leurs estimations. En premier lieu, le niveau de facteur VIII au cours du temps. La modélisation de ce taux au cours du temps

repose sur des données observées et sur l'extrapolation au moyen d'un modèle pharmacocinétique au-delà de la période de suivi.

Le tableau ici présenté vous permet de mettre en perspective l'activité du facteur VIII estimée au moyen du modèle à celle observée dans le cadre de l'essai clinique 270-301. On peut observer une légère sous-estimation au début de la simulation, puis une surestimation de ce dernier.

Il y avait également d'autres écueils et limites inhérentes à la modélisation du taux de facteur VIII au cours du temps, notamment sur le fait que le développement de ce modèle repose sur des données au recul limité. Il a été conduit sur une sous-population de la population de l'essai et sur le fait qu'une période et une fenêtre restreinte ont été considérées. Celle-ci a été discutée par l'industriel. Toutefois, nous n'avons pas eu la possibilité d'avoir des analyses en scénario considérant des périodes alternatives.

Au regard de ces différents éléments, il nous apparaît que les données extrapolées et les activités de synthèse endogène de facteur VIII doivent être considérées avec précaution.

Concernant la survenue de deux saignements au cours du temps, l'estimation des saignements repose sur une régression d'une manière négative qui permet d'estimer pour tout niveau de facteur VIII un taux de saignement annualisé associé. Pour ce faire, l'industriel a considéré l'ensemble des saignements observés dans le cadre de l'essai clinique 270-301

Nous nous attarderons plus particulièrement sur l'estimation des saignements au cours du temps lorsque nous présenterons la modélisation des événements.

Enfin, pour ce qui est du retour à la prophylaxie via le concentré de facteur VIII, à nouveau, l'industriel a eu recours à des données observées dans le cadre de son essai clinique et à des données extrapolées, cette fois au moyen d'une distribution *Weibull* qui a été sélectionnée sur la base des critères AIC-BIC, de la plausibilité clinique des résultats et de la convergence des modèles. Cette sélection nous est apparue acceptable en analyse de référence.

Vous avez ici présenté la courbe de Kaplan Meier du retour à la prophylaxie ainsi que les différentes distributions qui ont pu être explorées.

Pour ce qui est maintenant des saignements modélisés dans cette évaluation, différents types ont été retenus, des saignements non articulaires, articulaires et des saignements sévères. Nous vous représentons, par souci de temps, la réserve mineure associée aux saignements sévères et à son impact sur la mortalité. Ce qui est à retenir, c'est notamment la modélisation hétérogène des taux de saignement de l'intervention et des comparateurs.

A savoir que pour l'intervention, un taux de saignement dépendant du niveau d'activité de facteur VIII a été retenu. C'est-à-dire que ce taux de saignement va varier dans le temps, en

fonction du niveau de facteur VIII des patients, tandis que pour les comparateurs, il s'agit de taux de saignement annualisés qui sont constants et estimés au moyen de comparaisons indirectes. Ces comparaisons indirectes sont de type MAIC, elles ont permis d'estimer les taux de saignement comparatifs entre ROCTAVIAN et emicizumab, et les concentrés de facteur VIII par rapport au emicizumab. Les variables d'ajustement considérées sont les mêmes dans le cadre des deux comparaisons indirectes, elles vous sont ici présentées, ainsi que les différents résultats.

Une analyse critique par rapport à l'estimation de ces taux de saignement qui peut être développée, notamment par rapport aux variables d'appariement qui n'ont pas été discutées par l'industriel, est le fait que de potentiels facteurs pronostiques ou modificateurs d'effets puissent exister et discuter de leur impact sur l'estimation des taux de saignement annualisés. Enfin, la cohérence des pseudo-populations estimées dans le cadre des comparaisons indirectes à la population d'analyse n'a pas été abordée non plus. Nous n'avons pas eu d'analyse de sensibilité considérant des combinaisons alternatives de variables d'ajustement.

Aussi, nous vous proposons au moins cette réserve importante par rapport à l'estimation des taux de saignement annualisés. Le choix des variables d'appariement utilisées dans les comparaisons indirectes de types MAIC est insuffisamment argumenté et documenté. La robustesse des comparaisons indirectes n'est pas assurée.

Une réserve mineure par rapport au GT Eco a été ajoutée notamment sur la modélisation des événements indésirables en ce qu'elle repose sur des sources hétérogènes, et sur un niveau d'information qui est lui aussi hétérogène selon le traitement considéré. Pour le valoctocogene, il s'agissait des événements de grade 3, ainsi que pour les concentrés de facteurs VIII, nous n'avons pas cette information pour l'emicizumab. Il nous apparaît que cette définition hétérogène selon le traitement n'est pas justifiée et semble en défaveur de l'emicizumab notamment.

Un chef de projet, pour la HAS.- Concernant la mesure et la valorisation de l'utilité, en commençant par le score d'utilité à l'initiation de la modélisation. Au cours de l'essai, la qualité de vie avait été collectée, mais comme on a pu le voir notamment en GT Eco, il a été fait recours aux données de l'étude CHESS, et notamment de son deuxième volet, l'étude CHESS II, au cours duquel avait été administré un questionnaire EQ-5D-5L.

En ce qui concerne l'approche et la méthode d'estimation, il est supposé que le score d'utilité à l'initiation est indifférencié selon le traitement reçu, et d'ailleurs tout au long de l'analyse. Il est également appliqué un déclin d'utilité lié à l'âge au cours de la modélisation. Le score considéré est d'environ 0,73 et ce pour tous les traitements considérés.

Les principaux éléments d'analyse critique. Tout d'abord, le recours aux données de l'étude CHESS II, préféré aux données de l'essai clinique, n'est pas justifié. Il n'y a pas d'analyse de sensibilité sur le choix d'une source de données alternative. Deuxièmement, la transposabilité des caractéristiques des patients de cette étude CHESS II à celles de la population française n'a pas été discutée par l'industriel. Enfin, la méthode d'estimation mise en œuvre pour aboutir à ce score d'environ 0,73 n'a pas été décrite.

Une réserve méthodologique importante synthétise les principales problématiques, à savoir le choix de recourir aux données de l'étude observationnelle CHESS pour documenter le score d'utilité à une initiation n'est pas étayé, et la méthode d'estimation sous-jacente n'est pas décrite.

Concernant les désutilités liées au saignement. L'industriel a identifié comme source de données le papier de Neufeld et al, publié en 2012, à partir duquel il a extrait et estimé une désutilité de - 0,2 en identifiant les scores d'utilité avec des jours avec et sans saignement. Ce score a été considéré aux saignements traités. Pour les saignements non traités et sévères, des hypothèses ont été formulées à partir de ce score identifié de 0,2.

Ces désutilités sont pondérées par la durée de retentissement de l'événement d'un saignement, estimé à 4,5 jours environ à partir du rapport de l'ICER dans l'hémophilie A, qui aboutit à des décréments intégrés de respectivement 0,002, 0,001 et 0,004 selon les saignements selon leur nature qui vous sont exposés actuellement.

Ce qu'il faut en retenir, et cela fait l'objet d'une réserve méthodologique importante, c'est que la méthode d'estimation des désutilités liées aux saignements pose problème. D'une part, la source de données n'est pas décrite et la comparabilité avec la population d'analyse n'est pas discutée par l'industriel.

D'autre part, des hypothèses arbitraires sont formulées en l'absence de données disponibles, compatibles avec les différents types de crises retenus dans l'analyse à travers la définition de la structure du modèle par l'industriel. Ce manque de robustesse est important dans la mesure où les stratégies comparées se distinguent notamment et principalement à travers leur nombre de saignements associés.

Concernant la mesure et la valorisation des coûts dans l'analyse, les postes de coûts sont les suivants. On a des coûts d'acquisition des traitements qui reposent sur les principales hypothèses suivantes : un poids moyen d'environ 74 kilos, une hypothèse de partage de reliquats et une hypothèse d'une observance totale des patients vis-à-vis de leur traitement.

On a également un poste de coûts relatif à l'administration des traitements, en supposant que l'administration de ROCTAVIAN s'effectue à l'hôpital en perfusion ; un poste de coûts relatif à la

prise en charge des saignements qui suppose notamment que les saignements font l'objet d'une administration moyenne de 1,5 injection de facteurs VIII ; un poste de coûts relatif au suivi de la maladie à partir des données rapportées par l'étude CHESS II ; et un poste de coûts relatif à la prise en charge des événements indésirables modélisés. Nous vous proposons de porter un intérêt particulier sur l'estimation des coûts d'acquisition des traitements. C'est le poste qui est le plus important dans cette analyse. L'acquisition de ROCTAVIAN est associée à un coût d'environ [REDACTED] d'euros par injection unique. Les facteurs VIII sont associés à des coûts d'acquisition annuels de 182 000 euros par an pour les SHL et de 190 000 euros environ par an pour les EHL, et l'emicizumab à environ 468 000 euros par an.

Nous souhaitons attirer votre attention, comme nous l'avons pu faire sur un dossier dans une indication similaire, sur l'observance et sur l'hypothèse d'une observance totale en analyse de référence. Pourquoi cela pose-t-il problème ? Les données sur lesquelles repose à travers les MAIC que vous a présentés l'autre chef de projet, dans ces sources de données, l'estimation de l'efficacité des traitements prophylactiques ne font pas état d'une observance totale. D'une part, dans l'étude de 270-902, l'observance médiane des patients est de 91 %, et dans l'étude HAVEN portant sur l'emicizumab, le seuil d'observance a été fixé à au moins 80 %. Cela n'indique pas que l'observance était totale.

Etant donné les sommes considérées et l'impact que peut avoir l'observance sur ces coûts annuels, il est proposé une réserve méthodologique importante : au regard des données relatives à l'observance des traitements prophylactiques continus, et compte tenu de l'impact attendu important et en faveur de ROCTAVIAN d'une observance totale, une observance moindre aurait dû être retenue en analyse de référence et l'incertitude entourant ce paramètre aurait dû être explorée en analyse de sensibilité.

Ces sujets ayant été présentés, nous pouvons passer au résultat. A un horizon temporel de dix ans, les comparaisons deux à deux successives sont associées à des RDCR respectivement d'environ 4,1 millions d'euros et 4,4 millions d'euros s'agissant des comparaisons de ROCTAVIAN suivi de SHL versus SHL et de ROCTAVIAN versus EHL, suivi de EHL, alors que la comparaison du ROCTAVIAN suivi d'emicizumab versus l'emicizumab, dans cette comparaison, la stratégie ROCTAVIAN suivie d'emicizumab domine l'emicizumab seul.

Concernant l'exploration de l'incertitude, dans les analyses de sensibilité déterminées sur la variabilité des paramètres, des séquences qui portent sur les facteurs VIII d'une manière générale, il ressort que dans ces deux comparaisons deux à deux, le nombre de jours considérés pour le traitement prophylactique des patients et l'un des paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats, après le coût de ROCTAVIAN qui ne nous apparaît pas pertinent d'inclure à cette

analyse. Cette analyse converge avec la problématique sur l'observance, car on pourrait considérer que c'est un proxy, ça se rapporte à l'observance des traitements.

Concernant la comparaison deux à deux versus emicizumab, les principaux paramètres qui ressortent sont également le nombre de jours de traitement par emicizumab, mais également le poids des patients qui figure en tête parmi les variables ayant le plus d'impact sur les résultats.

Concernant l'analyse de sensibilité probabiliste, vous voici présenté le plan coût-efficacité avec les nuages de points. Cette construction est à observer avec précaution dans la mesure où ce sont des comparaisons deux à deux qui sont menées. On souligne également que le nombre de simulations de deuxième ordre sur lequel repose l'analyse probabiliste est confus et qu'il n'y a pas d'éléments qui ont été apportés permettant de valider la convergence de l'estimation probabiliste dans l'analyse.

Pour conclure, la synthèse des réserves : la réserve méthodologique majeure qui avait été discutée et vous a été présentée ; les huit réserves méthodologiques importantes vous ont également été présentées au cours de cet exposé ; et deux réserves méthodologiques mineures sont à retenir.

Emmanuel, on vous propose soit directement la lecture de la conclusion du projet d'avis soit d'envisager des interventions, c'est comme vous le souhaitez.

M. RUSCH.- On peut faire la conclusion de l'avis.

Un chef de projet, pour la HAS.- D'accord. Sur l'analyse de l'efficacité, l'objectif de l'analyse, tel que défini par l'industriel, est rappelé : en ce qui concerne la conformité méthodologique, l'objectif tel que formulé par l'industriel enjoint à la conduite de comparaisons deux à deux, ne permettant pas de comparer entre elles les stratégies qui constituent la frontière d'efficacité. Cet objectif et l'analyse coût-résultat qui en découle ne se conforment pas aux recommandations méthodologiques et soulèvent ainsi une réserve méthodologique majeure. De plus, la méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat soulève 8 réserves importantes et 2 réserves mineures comme indiqué.

En ce qui concerne l'efficacité, la réserve méthodologique majeure portant sur l'objectif et l'analyse coût-résultat qui en découle, invalide cette dernière et ses résultats. Au-delà de cette réserve méthodologique majeure, c'est un sujet que nous avons pu aborder ensemble précédemment, les résultats de l'analyse sont associés à une incertitude très forte. A savoir qu'ici, on vous propose le qualificatif d'incertitude très forte, car il est complémentaire à une réserve méthodologique majeure, mais il aurait pu être envisagé de qualifier cette incertitude de globale

majeure en l'absence de cette réserve méthodologique majeure, à savoir que cette incertitude très forte est alimentée par deux éléments, deux faisceaux.

En premier lieu l'incertitude relative la comparaison de l'efficacité des traitements. L'efficacité des traitements est comparée par l'intermédiaire de leur taux de saignement annualisé. S'agissant du valoctocogene roxaparvovec, l'estimation des taux de saignement annualisés évolue dans le temps et repose sur l'activité de synthèse de facteurs VIII, dont les données extrapolées sont à considérer avec précaution. S'agissant d'emicizumab et des concentrés de facteur VIII recombinants à demi-vie standard et prolongée, l'estimation des taux de saignement annualisés repose sur deux comparaisons indirectes de type MAIC dont la robustesse n'est pas assurée.

La deuxième source d'incertitude est la suivante : l'incertitude relative à la durabilité de l'effet de ROCTAVIAN dans le temps. Une perte progressive de l'effet du traitement est modélisée à travers la diminution de l'activité de synthèse endogène de facteur VIII. L'effet du ROCTAVIAN est considéré comme totalement perdu lorsque, conjointement, l'activité de synthèse endogène de facteur VIII est inférieure à 5 IU/dL, lorsqu'au moins deux saignements traités surviennent sur une période de 6 mois, et lorsque le patient est de nouveau traité par un régime prophylactique continu.

D'une part, l'extrapolation de l'activité de synthèse endogène de facteur VIII, traduisant la perte progressive d'efficacité, est à considérer avec précaution ; et d'autre part, la plausibilité de la définition de la perte de réponse n'ayant pas été étayée. Cette dernière constitue une source d'incertitude dont l'impact sur les résultats est important.

Sur l'analyse d'impact budgétaire, en l'absence d'analyse, il est rappelé qu'il n'y a pas eu d'analyse formellement évaluée dans le cadre de ce dossier. Toutefois, et suite à nos discussions, on insiste de la manière suivante.

[REDACTED]

Enfin, pour finir, la conclusion de la commission. Étant donné ce qui précède, la CEESP conclut que l'analyse économique, fondée sur les années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie, est invalidée par la réserve majeure portant sur son objectif. Ce dernier enjoint à la conduite de comparaison deux à deux, qui ne permettant pas de comparer entre elles les stratégies constituant la frontière d'efficacité. Au-delà de cette réserve, les résultats de l'analyse sont entachés d'une incertitude très forte, portée par : la comparaison de l'efficacité des traitements

à travers la survenue des saignements, se fondant notamment sur des comparaisons indirectes dont la robustesse n'est pas assurée et une incertitude très forte portée par l'estimation de la durabilité de l'effet de ROCTAVIAN dans le temps, reposant sur des hypothèses dont la plausibilité clinique n'a pas été étayée, et sur l'extrapolation de la diminution de l'activité de synthèse endogène de facteur VIII dont les données sont à considérer avec précaution.

M. RUSCH.- Merci beaucoup. Merci à vous, les chefs de projet. Je vais laisser la parole à Driss et Lionel. Je ne sais pas dans quel sens, c'est comme vous le souhaitez.

M. SERRIER.- Driss, je t'en prie.

M. BERDAÏ.- Merci Lionel et merci pour cet exposé. Là aussi, je vais être bref parce que beaucoup de choses ont été dites. ROCTAVIAN, vous l'avez compris, c'est une thérapie génique, donc une technologie innovante. Toute la question étant, encore une fois, comment cette technologie innovante peut être traduite en termes cliniques et en termes médico-économiques, sachant que pour la partie clinique, la commission de transparence s'est déjà exprimée et je reviendrai sur ce point.

C'est une thérapie génique de l'hémophilie A sévère chez l'adulte, amenant à une nouvelle capacité de l'organisme par modification d'hépatocytes, une biosynthèse de facteurs VIII pour compenser le déficit génétique. L'administration du médicament se fait par une intraveineuse lente en une fois. Le vecteur est un adénovirus qui porte justement la séquence génétique que l'on attend de voir être intégrée aux cellules hépatiques, aux hépatocytes, de façon à compenser le déficit.

Cette approche thérapeutique présente des aspects qui peuvent effectivement avoir un impact très intéressant, notamment l'effet prolongé, on le voit au travers des résultats de l'essai clinique mené, d'éviter les injections répétées de facteurs VIII à visée prophylactique chez ces personnes qui sont à hémophilie A sévère, qui doivent être traitées régulièrement pour compenser leur déficit en facteurs VIII.

L'offre thérapeutique actuelle chez ces hémophiles A sévère est basée, soit de façon classique sur une supplémentation en facteurs VIII. Actuellement en France, le facteur VIII le plus utilisé, c'est l'ELOCTA, qui est considéré comme un facteur VIII à demi-vie allongée, et qui s'administre tous les trois à cinq jours, ce n'est pas si peu fréquent. Il y a tout de même une administration régulière, tous les trois à cinq jours de ce produit, sachant que des produits sont en cours de développement. Il y a notamment un produit, j'en parle parce qu'il est en cours d'évaluation au niveau du circuit d'AMM qui est l'ALTUVIIIIO, qui permettrait de passer à une injection par semaine. Mais on est tout de même sur une injection par semaine dans ce cas. ELOCTA, c'est à peu près 40 % des patients actuellement traités pour hémophilie A sévère.

L'autre moitié des patients, cela a été dit, sont traités par emicizumab, qui est l'HEMLIBRA, qui a un certain nombre d'avantages, mais aussi des inconvénients.

Parmi les avantages, c'est la voie d'administration, c'est sous-cutané, c'est beaucoup plus facile en termes pratiques. C'est un anticorps bispécifique qui est dirigé contre, où il se fixe sur deux facteurs, le facteur IX et le facteur X, qui supplée au facteur VIII manquant en activant la cascade de coagulation qui n'était pas correctement activée en absence de facteur VIII. Ce produit peut être administré de façon mensuelle. On voit que la voie d'administration et la fréquence sont déjà des avantages potentiels.

Mais comme je le disais, il y a des avantages et des inconvénients, des précautions en termes d'usage de tests biologiques d'hémostases. En cas d'événements hémorragiques, il y a des précautions particulières, il y a un profil d'effets indésirables de sécurité d'emploi qui est aussi très particulier. Mais néanmoins, c'est 50 % de la population visée qui est traitée par ce médicament.

Dans ce contexte, il y a une proposition thérapie génique avec des essais cliniques qui ont été présentés au processus d'autorisation mission au marché, à la commission de transparence pour la France. L'essai pivot, j'allais dire malheureusement, qui est présenté est une étude mono-bras de phase III, en ouvert, mais la faiblesse des études mono-bras, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de bras comparateurs qui auraient permis, sans risque de biais, avec des précautions méthodologiques, d'individualiser une différence de façon directe en termes de mesures, de critères d'évaluation.

Néanmoins, cet essai mono-bras montre que cette thérapie génique fonctionne, ce qui a permis une autorisation de mise sur le marché en août 2022, et un avis de Commission de transparence en septembre 2023 avec un avis de SMR important et ASMR V, et pas d'avantages cliniques établis par rapport au traitement comparateur, ça marche.

Les données cliniques, si je devais résumer effectivement en termes d'évaluation et de façon caricaturale, alertent avant tout sur la question de la durée d'effet correctif, qui est bien évidemment importante en termes d'évaluation médico-économique. Sur l'ensemble des patients inclus dans le développement clinique, qui est relativement limité, sachant que même si c'est une maladie rare sur le territoire notamment européen et nord-américain, l'effectif total est tout de même non négligeable. Mais pour l'essai qui a été mené, le promoteur a inclus un nombre relativement limité de patients, qui a suffi pour montrer l'effet et obtenir une autorisation de mise sur le marché.

Mais en pratique, pour ce qui concerne l'évaluation de la durée d'effet, on a des données de suivi à trois ans pour 134 patients, à quatre ans pour 17 patients et à six ans pour 7 patients. Ce n'est pas non plus surprenant parce que c'est un médicament récent, néanmoins, ce sont des effectifs

relativement limités et les données disponibles en termes de cinétique dans le temps d'évolution de la capacité de synthèse autonome de facteur VIII sont relativement limitées.

Par rapport justement à ce suivi, il nous a été communiqué une reprise du traitement prophylactique, une reprise du traitement classique pour 4 % de ces patients à deux ans, 13 % à trois ans. Sachant qu'à trois ans, 34 % étaient sous un taux de 5 UI/dL.

Je rappelle que l'hémophilie A sévère est définie essentiellement par rapport à un taux inférieur à 1 UI/dL de facteur VIII, mais aussi par un phénotype sévère. C'est-à-dire qu'on peut avoir chez ces patients un taux supérieur à 1 UI/dL, mais avec une fréquence d'hémorragie qui les verse dans la catégorie sévère de par ce phénotype, en termes d'expression d'épisodes hémorragiques.

Par ailleurs, nous avons des hémorragies non cliniquement expressives au moment de l'hémorragie, au niveau articulaire. Parce que l'un des impacts majeurs, c'est à long terme pour la plupart de ces patients, c'est le risque d'atteinte articulaire et de handicap majeur lié à ces atteintes articulaires. Ces atteintes articulaires sont consécutives à des hémorragies qui peuvent être cliniquement patentes, mais aussi infracliniques. On les observe dès un taux qui est en dessous de 15-20 %, ou 15-20 UI/dL. C'est pour donner un peu l'idée du risque de complication par rapport à des seuils choisis dans l'évaluation.

Pour continuer sur la cinétique d'évolution dans le temps qui a été observée en termes de facteur VIII généré suite à cette thérapie génique, pour les patients qui ont été suivis. Pour ceux pour lesquels on a des données au plus long terme, on a sept patients suivis à six ans, leur taux de médian en facteur VIII était à six unités par décilitre. Pour donner un peu l'échelle de cette cinétique. On aura bien évidemment plus d'informations avec plus de patients inclus et plus de temps passé.

D'autres éléments cliniques importants qui sont considérés dans l'évaluation médico-économique. Il faut savoir aussi que ce type de thérapeutique expose quelquefois à une surexpression par rapport à ce qui est attendu. On a des taux temporaires au-dessus de 150 % avec un risque d'hypercoagulabilité, des risques de thrombose qui ont été observés chez 28 % des patients au cours du développement clinique. On a aussi 79 % des patients qui ont été traités par corticoïdes suite à une atteinte hépatique consécutive à l'injection du produit de thérapie génique. Ces manifestations étaient limitées, c'étaient des augmentations d'enzymes hépatiques qui traduisaient notamment l'effet du médicament. Parce qu'il faut bien que ce médicament soit intégré aux cellules hépatiques, cela traduit un certain nombre de phénomènes qui font qu'effectivement il peut y avoir des signes biologiques, dont des élévations de transaminases qui sont observées. Mais il ne faut pas que ces signes soient trop importants. Ces signes sont la traduction, non seulement d'une intégration, mais cela peut être aussi la traduction d'une

réaction du foie qui va à l'encontre de cette intégration. Dans ces cas, il y a un traitement par corticoïde. C'est ainsi que 79 % des patients au cours de l'essai clinique pivot ont été traités par corticoïde sur un délai conséquent, de plus de sept mois, avec une posologie initiale de 60 milligrammes par jour qui a été maintenue sur au moins deux semaines.

Enfin, reste la question de la malignité potentielle, qui est aussi importante à considérer, même si elle n'a pas du tout été quantifiée et qui nécessite par contre une surveillance hépatique semestrielle chez ces patients par échographie.

Un dernier point d'attention, c'est celui de la qualité de vie, elle aussi importante en termes d'évaluation médico-économique. Cette qualité de vie a été mesurée dans un essai de phase III, mais comme je l'ai dit, c'est un essai mono-bras, il est dommage qu'on n'ait pas de comparaison non biaisée, et qu'on s'expose, malgré effectivement des données comparatives indirectes qui ont été présentées, mais beaucoup plus exposées à des biais méthodologiques.

Des mesures de qualité de vie ont été faites sur des critères spécifiques de la maladie, HemoCue, OLA 1.59.07 notamment, mais aussi sur l'EQ-5D-5L, puis aussi sur des mesures de PROM, des critères qui sont utilisés parce qu'elles ont une importance par rapport à la vie quotidienne des patients, en termes d'activité, d'autonomie. Elles ont montré effectivement un effet, mais avec une faiblesse méthodologique par rapport à ce que je disais de l'essai clinique pivot, qui font que les résultats apportés, c'est lié au *design* de l'étude qui a été choisie par le promoteur pour la phase III, où ces critères ont été mesurés, ont notamment été qualifiés par la commission de transparence comme étant trop exposés à des biais pour ne pas être validés. La commission de transparence n'a pas validé les résultats positifs liés à ces faiblesses méthodologiques.

Ce sont quelques points importants à considérer par rapport aux données qui ont été utilisées pour l'évaluation médico-économique. Merci.

M. SERRIER.- Merci beaucoup, Driss. Je prends juste deux secondes pour excuser Emmanuel qui a dû nous quitter un peu précipitamment, qui avait une urgence. C'est moi qui vais donc prendre le relais de la présidence de cette CEESP. Lionel, la parole est à toi.

M. PERRIER.- Merci, Hassan. Tout a été dit, donc je serai bref. Je voudrais vraiment remercier les chefs de projet pour leur investissement sur ce dossier, puis pour la présentation extrêmement claire qui vient d'être effectuée. Merci aussi à Driss pour l'ensemble de ces précisions que tu as dites et rappelées, en corapporteur de ce dossier également.

L'industriel propose une évaluation de l'efficacité de ROCTAVIAN dans le traitement de l'hémophilie A sévère. ROCTAVIAN constitue une alternative au traitement substitutif par concentré de facteurs VIII et à l'emicizumab. Je vais me concentrer sur trois points.

Premièrement, l'objectif du dossier d'efficience qui demandait à être précisé et qui a fait l'objet de questionnement lors de l'échange technique.

Deuxièmement, les résultats présentés par QALY pour les stratégies prises deux à deux, comme cela a été déjà mentionné. On a, comme stratégie, comparé deux à deux ROCTAVIAN suivi d'un facteur VIII à demi-vie standard versus un facteur VIII à demi-vie standard. Deuxièmement, ROCTAVIAN suivi dans facteur VIII à demi-vie prolongée versus facteur VIII à demi-vie prolongée, puis ROCTAVIAN suivi d'emicizumab versus emicizumab. L'approche d'une comparaison deux à deux apporte une information économique, mais ne permet pas d'évaluer complètement l'efficience. C'est ce que nous avons souhaité faire ressortir, bien entendu, dans l'avis.

Troisièmement, l'absence d'une analyse coût-efficacité dans le dossier, alors que normalement, une analyse coût-utilité doit être systématiquement accompagnée d'une analyse coût-efficacité fondée sur l'évaluation de la durée de vie, comme cela est clairement mentionné dans le guide.

En regret, [REDACTED]

Voilà les trois points que je voulais rappeler et qui constituent, en plus de tout ce qui a été énoncé, des points, de mon point de vue, d'insuffisance importante, majeure, sur ce dossier présenté par l'industriel. Je vous remercie.

M. SERRIER.- Merci Lionel. Y a-t-il des remarques, des questions dans la salle ? La présentation était très claire.

M. BARDOU.- Je voudrais poser une question, bien sûr, c'est une question qui est méthodologique et naïve sur la réserve importante et pas majeure qu'on a mise sur la structure du modèle. On a un modèle qui dit que quand on est hémophile, on est soit vivant, soit décédé. Je vous garantis même que quand on n'est pas hémophile, on est soit vivant, soit décédé, ça ne change pas.

Le fait que cela n'explore pas du tout l'histoire naturelle évolutive de ces patients, et j'ai bien compris que les réserves majeures, c'est quand ça invalide la totalité de l'analyse. Mais pour moi, si on a un modèle qui ne correspond pas à la pathologie concernée, je ne vois pas comment cela peut ne pas invalider la totalité de l'analyse qui en est faite.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci pour la question. Ici, quand on désigne la structure du modèle, il faut voir par là plus largement, non pas que les états de santé, mais également les événements de ce modèle de micro-simulation. On a tout de même les saignements qui interviennent au long de l'état vivant de ces patients, avec la dimension et l'impact que peuvent avoir ces saignements sur la qualité de vie des patients, notamment les événements désirables qui font suite au traitement. C'est pour cette raison que l'on a qualifié de sommaire la

modélisation d'histoire naturelle de la maladie. Mais il y a tout de même une structure de base qui permet un minimum de choses maintenant. En cohérence avec les appréciations et les évaluations de la CEESP passée, c'est tout de même fragile. Cela ne permet pas de capter certaines dimensions, comme on a pu le dire, telles que les arthropathies, les saignements articulaires, et l'impact que peuvent avoir sur l'évolution de la maladie les atteintes articulaires. C'est en ce sens que cela fait l'objet d'une réserve importante et non pas au-delà.

D'ailleurs, il y a d'autres sujets problématiques dans le dossier, c'est une priorisation qui est proposée. Mais effectivement c'est simple.

On a aussi tenu compte, et je vais essayer de finir là-dessus, de l'effort de réflexion, mais ça s'est arrêté là, de l'industriel qui a tâché dans son développement d'envisager quelque chose de beaucoup plus complexe, avec des états successifs selon le nombre d'atteintes articulaires accumulées. Mais là, il s'est heurté à l'indisponibilité de données robustes pour documenter ces états de santé, que ce soit à travers la transition entre les états de santé selon les atteintes articulaires, mais sur la qualité de vie et l'ensemble de ces sujets. C'est pour cela qu'en analyse de référence, c'est un arbitrage, on a ce modèle trop simple.

M. BARDOU.- Merci.

M. SERRIER.- Merci. Je crois que Lionel veut réagir.

M. PERRIER.- Oui, simplement donner un complément par rapport à la modélisation, modèle de Markov suivi de simulation. On manque dans le dossier d'un certain nombre de précisions, notamment en ce qui concerne les simulations. C'est vrai qu'on n'est pas forcément revenu dans le détail sur ces points.

Un chef de projet, pour la HAS.- Effectivement, merci Lionel, on n'a pas pu tout évoquer pendant l'exposé précédent.

M. SERRIER.- Bien sûr. Merci. Y a-t-il d'autres remarques dans la salle d'autres questions ? Non, pas de mouvement. On va pouvoir passer au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- J'ai 20 votes pour.

M. SERRIER.- Parfait, merci.