



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 octobre 2024

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. ALHEMO — Examen — Pré-AMM — Renouvellement

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à l'ALHEMO. Il y a la contribution d'une association, l'Association française des hémophiles. Il n'y a pas d'expert spécifique.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la demande de renouvellement d'accès précoce pré-AMM pour la spécialité ALHEMO. C'est une spécialité à base de concizumab qui a obtenu un accès précoce pré-AMM dans l'indication suivante : en prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients à partir de l'âge de 12 ans atteints d'hémophilie A ayant développé des inhibiteurs du facteur VIII en dernier recours ou atteints d'hémophilie B ayant développé des inhibiteurs du Facteur IX en dernier recours.

Les revendications du laboratoire sont un renouvellement dans le périmètre de l'accès précoce actuellement en cours et le rapport bénéfice/risque a été renouvelé par l'ANSM dans ce même périmètre. Il est à noter qu'avant l'accès précoce, ce produit était disponible en usage compassionnel uniquement dans l'hémophilie sévère dans les situations d'impasse thérapeutique.

Je fais quelques rappels sur la stratégie thérapeutique actuelle pour la prophylaxie des patients en cas d'inhibiteurs. Nous disposons actuellement de trois médicaments, à savoir deux agents by-passants qui sont FEIBA et NOVOSEVEN, et HEMLIBRA depuis 2018. Il faut noter que NOVOSEVEN est autorisé uniquement dans le cadre d'une RTU. En pratique, le traitement de première intention chez ces patients dans l'hémophilie A est actuellement HEMLIBRA, et les agents by-passants sont utilisés en deuxième intention, tandis que dans l'hémophilie B, on ne bénéficie pas d'HEMLIBRA dont l'indication est limitée à l'hémophilie A donc en première intention, ce sera le NOVOSEVEN, qui est un facteur VII activé, et FEIBA qui lui contient du Facteur IX et est donc recommandé en deuxième intention.

On notera les modalités d'administration qui sont légèrement différentes entre ces produits. NOVOSEVEN est un produit qui s'administre en bolus IV en injection quotidienne. FEIBA, ce sont des perfusions IV au moins plurihebdomadaires et HEMLIBRA s'administre par voie cutanée à raison d'une injection par semaine voire toutes les deux ou quatre semaines selon les patients.

Je fais un rappel de l'évaluation initiale. Le dossier que vous aviez évalué reposait sur une étude de phase 3, EXPLORER 7, de supériorité, comparatif versus traitement à la demande par facteur VIII, c'est-à-dire l'absence de prophylaxie. Elle était randomisée entre deux groupes, 52 patients versus 19, une étude conduite en ouvert chez des patients d'au moins 12 ans atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteur et l'un des critères d'inclusion était qu'ils devaient avoir reçu au moins un des deux agents by-passant, à savoir NOVOSEVEN ou FEIBA.

Le critère principal dans cette étude était le taux annualisé de saignements traités qui était mesuré à 24 ou 32 semaines selon le groupe avec des résultats en faveur d'une efficacité significative du concizumab, puisqu'on avait un taux de saignement moyen estimé de 1,7 sous

prophylaxie par concizumab versus 11,8 dans le groupe comparateur, à savoir un ratio des taux de l'ordre de 0,14.

Les principaux points de discussion sur ce dossier à l'époque avaient été d'une part les limites méthodologie de cette étude EXPLORER 7, s'agissant d'une étude en ouvert avec un critère de jugement principal qui était mesuré sur des durées différentes et avec un taux important de sorties d'étude, de près de 22 % à 56 semaines. La tolérance avait également été discutée.

Au total, dans cette étude, 127 patients avaient été exposés au concizumab, en notant qu'il y avait deux bras supplémentaires non randomisés, d'où cet effectif plus important que celui sur lequel a porté la comparaison. Il avait notamment été rapporté des réactions au site d'injection fréquentes, puisqu'il s'agit de sous-cutanées quotidiennes, un cas grave d'hypersensibilité, il avait été discuté le risque thrombotique potentiel avec pour rappel une suspension de l'étude liée à la survenue de 5 événements thromboemboliques non fatals qui avaient nécessité la mise en place de mesures correctrices, notamment en termes de posologie.

Chez ces patients inclus, il avait également été observé des augmentations du fragment 1 et 2 de la prothrombine ainsi que des D-dimères. Il avait également été rapporté un cas d'hémorragie intracrânienne fatal et une survenue d'anticorps anti-médicament neutralisant chez 6,3 % des patients exposés.

Un autre point de discussion qui avait été important portait sur la population incluse qui était globalement assez hétérogène notamment en termes de sévérité de profil hémorragique et assez mal caractérisé, et également le fait que les patients inclus hémophiles A ne représentaient pas une population de dernier recours, puisqu'aucun patient n'avait été prétraité par émicizumab qui est actuellement le traitement de première intention dans cette indication.

Concernant les hémophiles B, c'était un peu différent puisque l'un des critères d'inclusion était que les patients aient reçu au moins NOVOSEVEN ou FEIBA. Néanmoins, les patients qui étaient en échec de ces deux produits n'étaient pas identifiables.

Globalement, à l'issue de l'examen, la demande initiale portait sur des patients en dernier recours dans l'hémophilie A, mais pas dans l'hémophilie B. Il n'y avait pas de notion de dernier recours. Les conclusions de la CT, qui ont été suivies par le Collège, ont conclu à un avis favorable à l'accès précoce, mais avec une restriction aux situations de dernier recours également pour l'hémophile B.

Je fais notamment quelques rappels sur les critères de l'accès précoce. Il avait été reconnu qu'il n'y avait pas de traitement approprié puisque nous étions dans une situation de dernier recours, donc après échec, inéligibilité ou intolérance à l'ensemble des traitements disponibles et vous aviez considéré que le traitement était susceptible d'être innovant dans l'indication considérée. Nous pourrions revenir dessus si vous le souhaitez avec plus de détails. Dans le cadre de cette demande de renouvellement d'accès précoce, les nouvelles données disponibles sont assez limitées puisqu'il n'y a pas de nouvelles données cliniques pertinentes en dehors de quelques analyses post-hoc de l'étude pivot qui apportent peu dans ce dossier et pas de nouveau signal de tolérance.

Concernant les données recueillies dans le cadre du PUT, on note que sur la période de l'accès précoce, 5 patients ont été inclus. Il s'agissait tous de patients hémophiles B sévères qui étaient âgés en moyenne de 22 ans dont 2 patients sur 5 qui étaient mineurs. Tous avaient été prétraités par au moins un agent by-passant. Pour 4 d'entre eux sur les 5, on rapportait une utilisation des deux produits.

Le suivi reste très court, vu qu'on a 1,3 mois de suivi dans le rapport avec trois fiches qui étaient disponibles lors du suivi à 1 mois, et aucune à 3 mois. On note qu'il n'y a eu aucun arrêt de traitement sur cette période et aucun événement indésirable rapporté dans le cadre de la pharmacovigilance.

Nous avons reçu pour ce dossier une contribution d'association de patients.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Je la présente, Fatiha étant absente. L'Association française des hémophiles est agréée au niveau national. Elle réunit près de 900 personnes. Elle revient sur l'impact de la maladie en distinguant évidemment l'hémophilie A et B, mais elles ont en commun que la présence d'inhibiteurs va accélérer l'apparition des séquelles qui apparaissent au cours du temps historiquement dans l'histoire de la maladie. Elle rappelle qu'il y a une grande variabilité phénotypique.

Ce sont des traitements lourds dès l'enfance. Il y a des prophylaxies notamment en cas d'apparition d'inhibiteurs qui consistent à bombarder de facteur quotidiennement, un traitement fastidieux. L'échec est souvent constaté par une mauvaise observance.

Chez les adultes, ce sont les aléas de santé qui sont marqués, notamment liés aux hémorragies articulaires et aux microsaignements qui, pour l'association, est le défi de demain, par rapport aux saignements plus importants qui touchent surtout la population jeune, moins chez les adultes qui abandonnent la prophylaxie, et le modèle de soins devient plus curatif.

Je passe sur les séniors. Il y a beaucoup de choses dans cette contribution d'association de patients donc je vais essayer de ne pas passer à côté des plus importantes.

Sur l'hémophilie A, ils rappellent l'importance du traitement actuel sous émicizumab. C'est la grande majorité de la cohorte de patients qui a des inhibiteurs. C'est une efficacité remarquable et en fin de compte, il y a très peu d'échecs, mais il y en a quelques-uns quand même. Quand il y a un échec, il y a un retour sous NOVOSEVEN ou FEIBA qui est très mal vécu parce qu'il y a une très forte contrainte. Ils citent ici un pansement sur une jambe de bois, et les résultats sont peu encourageants.

Par contre, sur l'hémophilie B, le seul traitement cité est le NOVOSEVEN, mais le nombre de patients hémophile B avec inhibiteur est très réduit en France. C'est une poignée.

L'association rappelle que les thérapies géniques ne sont pas possibles pour les patients présentant des inhibiteurs.

Sur l'indication, ils ont une remarque intéressante. Il est écrit dans le libellé « prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques » et l'association souligne qu'il faut parler de « prévenir », qui est un objectif, et que « réduire » est le résultat obtenu. Cette prévention

secondaire est donc toujours sous-entendue comme « réduire » et non pour empêcher tout saignement. Il y a donc une ambiguïté dans la présentation du libellé.

Sur les critères, ils étaient déjà venus. Ce qui paraît plus important aujourd'hui, c'est de tenir compte des microhémorragies, et notamment de la douleur chronique qui peut être un critère de retour à l'ALHEMO. Ils écrivent « un patient voyant des atteintes articulaires progresser sous émicizumab ou NOVOSEVEN peut-il être placé sous ALHEMO comme dernier recours ? ».

Les améliorations attendues concernent surtout l'hémophilie B car le NOVOSEVEN n'est pas un médicament améliorant grandement la qualité de vie et les traitements disponibles s'injectent par voie intraveineuse, donc ALHEMO est une alternative en sous-cutané qui produit un soulagement compte tenu de l'utilisation répétée et difficile des abords veineux, alors que pour l'hémophilie A, c'est une solution qui, au contraire, réintroduit un poids d'administration quotidien très lourd sur le long terme puisqu'il y a un switch vers le stylo-aiguille.

Par contre, dans toutes les situations, ils écrivent que l'administration par stylo prérempli est une amélioration du mode d'administration parce que NOVOSEVEN et émicizumab sont fastidieux et nécessitent de nombreuses manipulations pour reconstitution.

Dans sa conclusion, l'association insiste sur les problèmes de sécurité du produit car les résultats d'essais sont difficiles à interpréter et donc nécessitent la mise en place d'une décision partagée, indispensable pour que le patient comprenne les risques. Ils parlent aussi, dans ALHEMO, du volume de la goutte résiduelle qui devrait être rapportée au volume par injection parce qu'elle est perdue et devrait être considérée dans le calcul du prix.

L'émicizumab est disponible en officine de ville alors qu'ALHEMO va obliger le patient à retourner à l'hôpital, pour l'instant, ce qui peut être un problème parce qu'il y a des difficultés spatiales et temporelles aux pharmacies hospitalières. Ils sont bien entendu pour l'accès précoce dans les deux cas de patients. Néanmoins, que ce soit pour le A ou le B — et nous avons vu que c'était le B qui était le plus important —, le nombre d'échecs de traitement se compte en unités. Ils reviennent sur la notion de décision partagée.

Le PUT-RD manque d'un document sur l'accompagnement du patient concernant les spécificités du traitement, et notamment sa place dans la stratégie.

En synthèse, l'AFH se réjouit que des solutions se développent dans des situations aux besoins médicaux non couverts ultra rares, mais elle rappelle cependant que ces développements ne doivent pas se faire sans une sécurité absolue des produits de santé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Avez-vous des questions ou des commentaires ? S'agissant d'un renouvellement, le Bureau était favorable. Il n'y a pas d'élément qui incite à modifier notre avis initial et clairement, les PUT n'apportent pas grand-chose.

Mme MASIA, pour la HAS.- Il y a peut-être un point à discuter. La question ne se pose pas pour l'hémophilie B. En revanche, pour l'hémophilie A, la question vous est posée de l'opportunité de renouveler ou non dans la mesure où pour rappel, les patients n'avaient pas été traités par HEMLIBRA.

Or, on comprend qu'aujourd'hui, la situation dans laquelle les patients recourraient à ALHEMO, ce sont les patients traités avec HEMLIBRA qui échappent, donc on comprend qu'ils sont très peu nombreux. Ils retourneraient vers NOVOSEVEN et FEIBA, mais aujourd'hui, nous n'avons pas de données qui attestent de l'efficacité d'ALHEMO pour ces patients-là, avec un élément de contexte supplémentaire qui est que depuis l'octroi de l'accès précoce, donc depuis un an, aucun patient n'a eu recours à ALHEMO dans l'hémophilie A. La question se pose surtout sur ce périmètre de l'indication.

M. le Pr COCHAT, Président.- Comment veux-tu que nous votions, du coup ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Nous pourrions séparer les deux indications. L'hémophilie A, en effet, ce n'est quand même pas évident de la faire entrer dans les critères de l'accès précoce compte tenu de l'existence de HEMLIBRA et de l'absence de données après HEMLIBRA et à nouveau NOVOSEVEN ou FEIBA.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais si je comprends bien, cela veut dire que tu ne le prendrais pas du tout pour l'hémophilie A, Étienne.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Oui. Ce sont deux situations extrêmement différentes.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- C'est logique.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Nous allons voter séparément.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Avons-nous intérêt à fermer la porte ? Il peut n'y avoir qu'un ou deux cas par an. Il n'y a pas d'expert ici. Je suis un peu partagé pour le A. On pourrait le laisser comme option en sachant que la probabilité pour que ce soit prescrit est extrêmement faible et que nous n'aurons sans doute jamais d'étude.

Mme MASIA, pour la HAS.- Aujourd'hui, l'accès précoce doit être apprécié avec les quatre critères et non en prenant en considération la probabilité d'une prescription à un ou deux patients. Aujourd'hui, si on respecte la doctrine, c'est vraiment en fonction des quatre critères que vous deviez apprécier l'opportunité ou non de le renouveler pour l'hémophilie A.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous n'avons pas de données là-dessus donc il est difficile de voter notamment le critère d'innovation sans données, mais en même temps, je suis d'accord sur le fond avec toi. J'en parlais en aparté avec Charlotte. Je suis d'accord sur le fond, mais en référence à la doctrine, c'est difficile.

Mme MASIA, pour la HAS.- En revanche, comme le chef de projet le précisait au début, ce produit était accessible en accès compassionnel avant d'avoir l'AP. Si jamais le renouvellement n'était pas octroyé pour l'hémophilie A sur le seul critère de la présomption d'innovation, l'ANSM pourrait donner des accès compassionnels puisque le médicament n'a pas l'AMM.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Ok, c'est important. D'accord.

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

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- J'ai une remarque. Nous avons deux experts sur l'hémophilie cet après-midi. On peut leur demander.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non. On ne peut pas revenir sur un dossier du matin. Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je n'ai pas bien compris ce qui avait changé pour l'hémophilie A par rapport à ce que nous avons voté il y a un an.

M. le Pr COCHAT, Président.- La place de HEMLIBRA.

Mme MASIA, pour la HAS.- Non, puisque HEMLIBRA existait déjà. Ce qui a changé, c'est le contexte qui est peut-être différent. Un an après l'octroi de l'accès précoce, est-ce qu'on n'attendait pas d'avoir des données ? L'accès précoce a été octroyé en pré-AMM, peut-être dans un contexte où la CT a estimé que l'AP était justifié.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y avait un expert.

Mme MASIA, pour la HAS.- Oui, mais il n'y avait pas plus de données.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On est bien d'accord.

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

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Cela rejoint vos discussions. Le libellé est en dernier recours, donc on imagine qu'il n'y a plus de traitement approprié dans ce libellé.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'avoue qu'en écoutant tout le monde, je rejoins un peu l'idée de Jean-Pierre. Je ne sais pas si on doit séparer les A et les B, en sachant qu'on met justement « en dernier recours » et où on sait très bien que, en pratique, HEMLIBRA sera vraiment le traitement de première ligne des hémophiles A, et ceux qui auront besoin d'autre chose qu'HEMLIBRA, ce sera du dernier recours et cela sera discuté en RCP. Ce sont des décisions qui seront prises vraiment au cas par cas, sur très peu de cas.

À mon avis, il est un peu dommage de les en priver. Là, clairement, on restreint l'attitude que nous avons eue initialement. Certes, nous avons plus de recul sur l'utilisation préférentielle de HEMLIBRA dans l'hémophilie A, mais le contexte n'a pas beaucoup changé.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je rejoins ce que tu viens de dire, Pierre. Ce n'est pas parce qu'il n'y a pas eu d'inclusions ou de PUT-RD sur ces cas qu'on n'a pas de recul et qu'il ne va pas y en avoir. Ce sera peut-être des pertes de chance pour ces patients.

Mme MASIA, pour la HAS.- C'est surtout qu'il n'y a pas de données.

M. le Pr COCHAT, Président.- Techniquement parlant, je suis d'accord, il n'y a pas de données, je l'ai dit tout à l'heure, mais il n'y en avait pas non plus au départ et cela remet en question ce que nous avons voté la première fois en étant restrictifs sur une absence de données qui existait déjà lors du premier vote.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Avions-nous explicitement demandé des données la dernière fois ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Pas spécifiquement dans ce cas-là, mais tu as vu la pauvreté du PUT. Je fais plutôt confiance au prescripteur pour rester dans un cadre complètement raisonnable de l'utilisation de ce produit. Je ne vois pas quel serait l'intérêt de quiconque d'élargir les données ou l'utilisation de ce produit dans l'hémophilie A. Cela n'a pas de sens. Je vous laisse voter favorablement ou défavorablement au renouvellement.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 20 voix pour l'accès précoce et 2 voix contre.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Nous maintenons donc l'avis.