



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 octobre 2024

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. ALTUVOCT — Examen — Inscription

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

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Annie Harroche et le Docteur Natalie Stieltjes en situation de conflit d'intérêts.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bienvenue, Madame Harroche et Madame Stieltjes. Merci pour votre disponibilité pour nous aider à évaluer ce dossier. Nous allons voir aujourd'hui ALTUVOCT. C'est notre chef de projet qui va le présenter. Nous aurons vous deux en tant qu'expertes, et en tant qu'experte à l'intérieur de la commission, c'est Sylvie Chavret qui nous donnera son point de vue.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous allez évaluer aujourd'hui la demande d'inscription sur la liste collectivités de la spécialité ALTUVOCT, efanesoctocog alfa, en poudre et solvant pour solution injectable.

Il s'agit d'un nouveau facteur VIII recombinant à demi-vie prolongée pour la prophylaxie au long cours des saignements, avec une fréquence de 1 injection hebdomadaire de 50 UI par kilogramme, et pour le traitement des saignements avec une posologie de 1 injection à renouveler tous les 2 à 3 jours si nécessaire.

Ce produit a obtenu une AMM centralisée en juin 2024 dans l'indication suivante, qui est identique aux autres facteurs VIII, à savoir le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A, et ce dans toutes les tranches d'âge.

Il est à noter que ce produit a déjà été évalué par la CT dans le cadre d'une demande d'accès précoce pré-AMM et la CT et le Collège avaient rendu une décision défavorable dans une indication restreinte. Le laboratoire revient pour cette inscription sur la liste collectivités et revendique un SMR important, un ISP et une ASMR IV dans la stratégie de prophylaxie au même titre que HEMLIBRA, et également dans les autres situations cliniques, à savoir la chirurgie, le traitement des épisodes hémorragiques et en urgence, chez les patients atteints d'hémophilie A. Je vais laisser par la suite les experts vous parler plus en détail de la stratégie thérapeutique, mais je fais juste un point sur les traitements disponibles.

Pour la prophylaxie au long cours des saignements et le traitement des saignements, on retrouve les facteurs VIII recombinants d'origine plasmatisque, avec plusieurs spécialités disponibles. Pour la prophylaxie au long cours des saignements, on retrouve également l'anticorps monoclonal humanisé HEMLIBRA, l'émicizumab, qui a obtenu son AMM en mars 2019 et qui a été évalué par la CT en octobre 2019. Il n'y a pas de notion de développement concomitant qui aurait empêché une comparaison directe avec ALTUVOCT. Il y a également une thérapie génique qui n'est pas encore disponible, mais qui a été évaluée par la CT en 2023, ROCTAVIAN.

Concernant les données que nous avons à notre disposition, l'évaluation d'ALTUVOCT repose essentiellement sur les mêmes données que pour l'accès précoce, à savoir les résultats finaux

de deux études cliniques pivot de phase 3 non randomisées, ouvertes, multicentriques, chez des patients atteints d'hémophilie A sévère, sans inhibiteur de facteur VIII et précédemment traités par facteur VIII.

On a l'étude XTEND-1 chez les patients de plus de 12 ans et XTEND-kids chez les patients de moins de 12 ans.

XTEND-1 est une étude comparative, non randomisée, avec une comparaison avant/après. Dans l'étude XTEND-1, on a deux bras de traitement, le bras prophylaxie hebdomadaire et un bras traitement à la demande avec un switch vers la prophylaxie hebdomadaire après la semaine 26 de traitement. Pour XTEND-kids, il y a uniquement un bras de traitement en prophylaxie hebdomadaire.

L'objectif principal de XTEND-1 était l'efficacité et pour XTEND-kids, la tolérance. Concernant les analyses, les analyses principales pour XTEND-1 concernaient l'efficacité en prophylaxie avec notamment une comparaison intraindividuelle avant/après. Avant, c'est lorsque les patients étaient sous un autre facteur VIII, et après, lorsqu'ils sont entrés dans l'étude, puisqu'ils sont passés sous ALTUVOCT dans le bras prophylaxie.

On retrouve également des données d'efficacité dans le traitement des saignements avec des analyses descriptives. Dans l'étude XTEND-kids, l'analyse de l'efficacité est également descriptive.

Concernant les résultats, pour la prophylaxie, dans l'étude XTEND-1, le critère de jugement principal dans le bras prophylaxie était le taux de saignements traités annualisé, avec une moyenne estimée de 0,71. Comme critère de jugement secondaire hiérarchisé, on retrouvait donc cette comparaison intraindividuelle avec une démonstration de non-infériorité puis de supériorité par rapport au traitement par d'autres facteurs VIII avant l'inclusion dans l'étude.

Pour XTEND-kids, on retrouve un TSA moyen estimé de 0,89 avec une analyse descriptive.

Concernant le traitement des saignements, la majorité des saignements ont été contrôlés par une seule injection et l'efficacité hémostatique des injections a été jugée comme bonne ou excellente par le patient dans 82 % des injections dans l'étude XTEND-1, et 97,5 % dans XTEND-kids.

Pour les critères de jugement de qualité de vie et PRO, aucune conclusion formelle ne peut être tirée malgré la mise en évidence d'une amélioration statistiquement significative en faveur d'ALTUVOCT.

Le laboratoire a également déposé, dans le cadre de cette demande d'inscription, d'autres données d'efficacité en plus de ces deux études pivot. On retrouve les premiers résultats préliminaires à titre uniquement informatif de l'étude d'extension XTEND-ed, qui inclut des patients ayant terminé XTEND-1 et XTEND-kids. Les résultats confortent ceux obtenus dans les deux études pivot. Cette étude d'extension est prévue pour terminer en 2027.

Ont également été déposées dans le cadre de ce dossier des comparaisons indirectes versus des alternatives disponibles, notamment HEMLIBRA et ELOCTA. Elles n'ont pas été retenues

en raison de réserves méthodologiques, mais je vais laisser le Docteur Chevret vous présenter son analyse un peu plus tard.

Très rapidement, sur le profil de tolérance, la fréquence des effets indésirables a été établie sur la base des études cliniques de phase 3 menées chez 277 patients, avec environ 40 % des patients traités ayant présenté au moins un effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les céphalées et les arthralgies. Aucun développement d'inhibiteur n'a été détecté durant les études cliniques et les résultats préliminaires issus des études d'extension confirment les résultats obtenus dans les deux études pivot.

Pour les points de discussion de ce dossier, on note donc l'efficacité d'ALTUVOCT en prophylaxie hebdomadaire au long cours et dans le contrôle des saignements, chez les patients traités à la demande et dans la prise en charge périopératoire, est confortée par les résultats préliminaires de l'étude d'extension. On note également la pharmacocinétique et pharmacodynamie d'ALTUVOCT qui permet un espacement des injections en prophylaxie et un maintien plus long du taux d'activité de facteur VIII, à pondérer avec les limites des données disponibles qui seront détaillées par la suite par nos experts.

Nos expertes pour ce dossier sont les mêmes que pour le dossier d'accès précoce, à savoir le Docteur Natalie Stieltjes, hématologue à l'hôpital Cochin, le Docteur Annie Harroche, pédiatre à Necker, et le Docteur Sylvie Chevret pour la partie méthodologie.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Nous allons vous proposer de parler dans l'ordre présenté là, donc nous allons demander d'abord à Madame Stieltjes de nous donner son évaluation.

Mme le Dr STIELTJES. - Bonjour. Je vous remercie de m'avoir invitée à parler de ce médicament. J'entre tout de suite dans le vif du sujet. On propose une diapositive pour rappeler la maladie, donc pour rappeler que l'hémophilie A dans sa forme sévère est une maladie très grave en l'absence de traitement puisqu'elle peut mettre en jeu le pronostic vital très tôt dans la vie par les hémorragies intracrâniennes ou à tout moment de la vie. La cause de décès la plus fréquente est l'hémorragie intracrânienne.

Il y a les hémorragies muqueuses qui ne s'arrêtent jamais s'il n'y a pas de traitement et surtout, tout au long de la vie, les saignements intra-articulaires qui surviennent dès l'enfance et qui sont source de dégradation articulaire très rapide s'ils ne sont pas traités et surtout prévenus, avec très tôt l'apparition d'une arthropathie hémophilique, qui est une arthrose évolutive très précoce qui fait que les hémophiles non traités, comme 90 % des hémophiles dans le monde, sont de grands handicapés dès l'enfance s'ils ne sont pas morts avant l'âge de 10 ans, ce qui est le cas en l'absence de traitement.

En France et dans les pays développés, nous avons depuis longtemps des traitements et la possibilité d'apporter par injection intraveineuse le facteur VIII qui manque chez ces patients. C'est possible depuis une cinquantaine d'années, ce qui a permis dans un premier temps de traiter très vite les hémorragies, de calmer la douleur, de réduire les dégâts qu'elles entraînent ou de sauver la vie.

Dès les années 1980, s'est développé la recommandation de faire des injections prophylactiques régulières pour que les patients aient le plus souvent possible un peu de

facteur VIII en circulation, ce qui prévient dans la majorité des cas les saignements spontanés et la plupart des saignements articulaires. Quand un hémophile a un peu de facteur circulant, s'il a entre 2 % et 5 %, c'est un hémophile modéré. C'est la définition de l'hémophilie modérée. S'il a plus de 5 %, c'est un hémophile mineur.

Les hémophiles mineurs sont des gens qui vivent tout à fait normalement, mais qui peuvent avoir de petits problèmes ponctuellement. Les hémophiles modérés se comportent parfois comme des hémophiles sévères, mais plus ponctuellement. Ils ont moins de saignements spontanés.

Par conséquent, on voit bien que dès qu'on apporte le facteur manquant qui est la cause de la maladie, tout va mieux. Depuis le début du fractionnement du plasma, on a pu apporter le facteur VIII sous forme de concentré.

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé remises à jour pour cette maladie de longue durée sont que chez l'hémophile sévère, l'utilisation d'une prophylaxie est le traitement de référence, que ce soit par des injections de facteur VIII ou par des injections de HEMLIBRA qui ont été évoquées tout à l'heure. Le but est donc de faire en sorte que l'hémophile sévère soit le moins souvent hémophile sévère pour qu'il n'ait pas tous ces saignements délétères.

Rappelons aussi qu'indépendamment de la prophylaxie, chez tous les hémophiles quelle que soit la sévérité, on peut avoir besoin de facteur VIII dans les situations à plus haut risque hémorragique, en cas de traumatisme important, en cas de chirurgie, d'acte invasif ou de saignement sur une lésion interne.

Le problème du traitement par facteur VIII, à partir du moment où on a eu les facteurs, c'est que ces facteurs s'injectent en intra veineux et les manifestations hémorragiques surviennent dès l'enfance, donc le problème de l'abord veineux est particulièrement crucial chez les tout petits. Ma collègue en parlera largement.

Or, c'est chez eux qu'a été posée de manière absolue l'indication de prophylaxie au long cours. Le problème du facteur VIII est que le facteur VIII naturel, ou celui qui était obtenu par fractionnement ou par génie génétique jusqu'à présent, a une demi-vie relativement brève de 10-12 heures, ce qui fait que pour avoir une prophylaxie efficace, c'est-à-dire éviter les saignements intercurrents et surtout éviter que le facteur VIII ne retombe à zéro entre deux injections, il faut souvent injecter les patients deux à trois fois par semaine. Vous voyez la lourdeur du traitement, les difficultés d'abord veineux, notamment chez les petits enfants, mais parfois aussi chez les adultes qui se sont piqués des milliers de fois et qui ont des veines complètement esquinées, devenues complètement sclérosées.

Depuis quelques années, les fabricants ont essayé d'améliorer la durée de vie des facteurs VIII, ce qui a conduit à proposer sur le marché plusieurs facteurs VIII dont la demi-vie était allongée en ajoutant un fragment Fc ou du PEG. Bref, en France, on en a retenu un seul, l'ELOCTA, dont finalement la différence de demi-vie peut paraître évidente sur ce schéma qui a été fait pour montrer une différence, mais en fait, on voit qu'en injectant une grosse dose de 50 unités par kilogramme, au bout de 2-3 jours, on retombe à des taux très bas de facteur VIII, et cette différence qui paraît spectaculaire entre les facteurs VIII traditionnels et ce fameux ELOCTA

n'avait pas vraiment de retombées pratiques. Pour certains patients, on a pu passer à des prophylaxies deux fois par semaine, mais souvent en augmentant la quantité de dose injectée, donc le bénéfice n'a pas été si spectaculaire que cela.

Par contre, le médicament dont nous parlons aujourd'hui, ALTUVOCT, montre réellement une pharmacocinétique totalement différente puisque si l'on regarde quelques points clefs, vous voyez qu'avec les facteurs VIII standards, comme ADVATE qui sert ici de référence en rouge, on a une demi-vie de 11 heures, mais on voit surtout qu'au bout de 48 heures, on est autour de 2 % à 3 % de facteur VIII circulant après une injection de 50 unités par kilogramme, alors que les recommandations de prophylaxie sont de 20 à 40 unités par kilogramme. Si on monte de moins haut, on retombe plus bas.

Vous voyez qu'avec ELOCTA — ici ce n'est pas ELOCTA, c'est un équivalent qui n'a pas été commercialisé en France —, cela tient un peu plus longtemps, mais vous voyez qu'avec l'ALTUVOCT, au bout de 1 semaine, on a encore 10 % de facteur VIII circulant, ce qui est le taux d'un hémophile mineur, mais bien mineur. Je vous l'ai dit, la barre est à 5 %. Cette barre des 5 % est déjà franchie au bout de 3-4 jours avec les deux produits précédents.

Il y a donc une réelle transformation de la cinétique du médicament dont on pouvait attendre beaucoup de bénéfices et qui ont été confirmés dans les essais cliniques, au prix d'une injection hebdomadaire. Avec une injection hebdomadaire, on sait que pendant 3 jours chez les enfants et 4 jours chez les adultes, on a un taux de facteur VIII qui reste supérieur à 40 %, c'est-à-dire normal, donc après une injection de 50 unités par kilogramme pendant 4 jours, un adulte n'est plus du tout hémophile, et les trois jours restants avant l'injection suivante, il est toujours supérieur à 10 %, il reste donc hémophile extrêmement mineur.

On est donc sur une quasi-correction de l'hémophilie, avec surtout un allègement thérapeutique considérable puisque on obtient cela avec une seule injection hebdomadaire, mais qui reste une injection intraveineuse.

Ce produit qu'on attendait depuis des siècles vient d'arriver, mais entre-temps est arrivé sur le marché HEMLIBRA qui est une option thérapeutique avec un mécanisme de fonctionnement totalement différent, puisque c'est un anticorps monoclonal bivalent dont on a déjà parlé ici, qui mime l'action du facteur VIII en se liant d'un côté au facteur IX activé, de l'autre côté à la cible du facteur IX activé qui est le facteur X, permettant ainsi l'activation efficace du facteur X, rôle rempli d'habitude par le facteur VIII activé. C'est un médicament très intéressant sur le mode de fonctionnement. Cela s'est révélé en pratique.

L'autre avantage essentiel de ce médicament est qu'il s'administre par voie sous-cutanée et qu'il a une très longue demi-vie ce qui permet, selon le schéma souhaité par les patients, de faire au long cours une injection sous-cutanée hebdomadaire, ou toutes les 2 semaines, ou toutes les 4 semaines. Vous voyez donc que c'est un allègement thérapeutique considérable.

Dans ces cas-là, on se retrouve avec des patients — et cela s'est traduit par les essais cliniques et par la vraie vie — qui ont le phénotype d'un hémophile mineur. Un hémophile mineur, c'est parfois quelqu'un qui s'ignore jusqu'à 40 ans ou quelqu'un qui fait des saignements quand il se cogne ou quand on l'opère, dont on ne savait pas qu'il était hémophile. Par conséquent, cela révolutionne la présentation clinique de l'hémophile et je dois dire que depuis que

HEMLIBRA est disponible, une immense majorité de nos patients hémophiles A sévère est maintenant sous prophylaxie par HEMLIBRA, donc toute la question est de savoir quelle sera la place d'ALTUVOCT qui paraît assez merveilleux en tant que facteur VIII, dans ce contexte où beaucoup de patients se traitent déjà en sous-cutané.

On peut déjà voir de petites nuances. Finalement, HEMLIBRA confère un phénotype d'hémophilie mineure, mais qu'on ne dépassera pas en augmentant les doses. On ne normalise pas l'hémophilie, donc le patient reste un peu hémophile. L'autre problème est que la surveillance biologique n'est pas la même, mais surtout que dans certaines situations on est obligé d'ajouter du facteur VIII. Voilà la différence que l'on a. C'est le mode d'administration. Finalement, comme toujours, il n'y a pas eu de comparaison, mais je pense que l'efficacité clinique de base est similaire entre les deux produits.

Pour présenter les choses comme on nous le demande, actuellement, il y a deux options pour la prophylaxie, soit le facteur VIII, soit HEMLIBRA. Dans notre cohorte, en tout cas, et Annie vous dira ce qu'il en est pour elle, je crois qu'il y a plus de 90 % de nos hémophiles A sévères qui sont sous HEMLIBRA, et un certain nombre d'hémophiles modérés, puisque l'AMM s'est étendue à ces patients quand ils avaient des manifestations cliniques assez importantes.

Ensuite, les comparateurs cliniquement pertinents, bien entendu, ce sont la prophylaxie par facteur VIII standard ou à longue durée de vie — et vous avez vu que ces produits à longue durée de vie n'étaient pas spectaculaires — et HEMLIBRA. Bien entendu, les essais cliniques n'ont pas fait de comparaison directe puisqu'ils n'en ont jamais dans l'hémophilie.

Enfin, pour le traitement et la prévention des saignements, puisqu'il peut y avoir toujours la nécessité de traitements supplémentaires en plus du traitement de fond prophylactique lors de chirurgies, de gros traumatismes ou d'hémorragies graves, où les patients ont besoin d'être complètement normalisés, dans ces situations, on ne peut que les comparer aux facteurs VIII actuellement sur le marché.

Enfin, quand même, disons qu'à l'heure actuelle, entre HEMLIBRA et les concentrés classiques de facteur VIII, le besoin médical est en grande partie couvert puisqu'on admet que maintenant, l'espérance de vie des patients hémophiles depuis plus d'une décennie au moins a rejoint celle de la population générale, ce qui lui permet maintenant de mourir de causes générales comme l'infarctus ou l'embolie.

Pour être un peu critique sur les données en fonction de ce qu'on nous demande de dire, oui, la population étudiée est la population d'hémophiles A sévères ayant besoin d'une prophylaxie. C'est toujours elle qui est choisie comme test d'une prophylaxie. Ensuite, quand le produit a montré qu'il marchait, on peut l'extrapoler aux formes modérées et mineures dans les indications à la demande.

S'agissant du comparateur, comme toujours il n'y avait pas de vrai comparateur dans une étude randomisée, mais comme évoqué, il y avait une comparaison entre traitement à la demande, puis un passage en prophylaxie par ALTUVOCT dans l'essai clinique, ce qui montre toujours que la prophylaxie est meilleure que le traitement à la demande. C'était une comparaison intraindividuelle chez un petit nombre de patients.

Une autre population de patients a été comparée avec sa prophylaxie antérieure par un autre facteur VIII. Là aussi, avec toutes les limites d'une telle observation intraindividuelle dans un essai clinique ouvert sans comparateur extérieur, on a l'impression que ce médicament est mieux, mais c'est logique, puisque déjà le poids thérapeutique est parfaitement allégé et en hémophilie A, quand on voit des taux de facteur VIII élevés, on sait que le patient va bien. Tous les problèmes viennent des taux de facteur VIII trop bas.

Enfin, s'agissant de la pertinence clinique du critère de jugement principal, comme toujours c'est le taux de saignements annualisés observés sous prophylaxie, et ses déclinaisons en taux de saignements traités, en taux de saignements articulaires, spontanés. Là, on a vu une très grande efficacité, puisqu'on a moins de 1 saignement par an en médiane et en moyenne avec toujours les limites de ce critère qui est subjectif. C'est le patient qui décide qu'il saigne et qu'il va se traiter, la plupart du temps à domicile. C'est même étonnant. Je pense que les saignements qui restent et qui sont comptés comme saignements ne sont pas toujours des saignements, mais de vagues douleurs que les patients ont pu prendre pour des saignements.

L'efficacité du traitement à la demande sur des saignements constitués (par exemple post-traumatiques ou en chirurgie) est parfaitement démontrée, et on voit là aussi le bénéfice de la pharmacocinétique puisqu'elle permet dans 95 % des cas de traiter les saignements intercurrents en une injection alors qu'avec les facteurs VIII classiques, dans les essais cliniques, il fallait dans 20 % des cas plus d'une injection. Il y a donc une petite amélioration du nombre d'injections nécessaires. En chirurgie, cela allège bien le traitement pour les services, puisqu'on peut passer à une injection tous les 2-3 jours au lieu d'en faire plusieurs par jour, donc finalement, l'amélioration pharmacocinétique, contrairement à celle annoncée par exemple pour ELOCTA, sont ici vraiment pertinentes et se traduit par une efficacité réelle, clinique.

L'efficacité est même très rassurante pour tout le monde parce que savoir que pendant plus de la moitié de la semaine les patients ne sont plus du tout hémophiles est extrêmement rassurant et c'est une manière de gommer l'hémophilie et de rendre le patient beaucoup plus résistant.

Quant à la tolérance, pour l'instant, à moins qu'à très long terme l'effet des mécanismes qui allongent la molécule soit un problème, pour l'instant il ne semble pas y avoir de problème notamment d'hyperimmunogénicité, qui est ce qu'on recherche toujours chez les nouveaux facteurs VIII. On en saura plus quand on arrivera chez les patients naïfs.

En conclusion, y aura-t-il vraiment une révolution sur la morbidité ? Non, plutôt sur la qualité de vie des patients qui seront encore en prophylaxie par facteur VIII, puisque cela élimine la nécessité d'abord veineux. De ce fait, les patients étant mieux protégés, ayant moins besoin d'aide pour leurs injections et moins d'événements intercurrents parce qu'ils seront plus compliants, il y aura un moindre recours aux soins. C'est ce qu'on voit déjà avec HEMLIBRA. On ne voit quasiment plus en consultation les patients sous HEMLIBRA, sauf chirurgie ou événement autre intercurrent. Cela allège donc le parcours de soins.

Tout le problème est la place dans la stratégie thérapeutique par rapport à HEMLIBRA. HEMLIBRA a pris une place énorme. Je ne vois pas beaucoup de mes patients sous HEMLIBRA qui voudront revenir à de l'intraveineux, même hebdomadaire. Par contre, comme je vous l'ai

dit, je pense qu'on a 5 % à 10 % de patients qui soit n'ont pas voulu changer de principe de fonctionnement du médicament parce qu'ils maîtrisaient de savoir qu'ils ont du facteur VIII dans les veines et comment on se traite, et puis 1 % ou 2 % qui ont souhaité revenir au facteur VIII ou qui, sous HEMLIBRA, continuent à avoir des saignements parce qu'ils ont des articulations extrêmement abîmées qui saignent presque spontanément. Chez ces patients, on a l'impression que le facteur VIII ALTUVOCT permettra de mieux corriger l'hémophilie au long cours, et donc sera bénéfique. C'est un tout petit nombre de patients qui l'aura en prophylaxie.

Par contre, pour toutes les utilisations du facteur VIII annexes, à la demande, en traitement de saignements ou en chirurgie, je pense que si ce facteur VIII est sur le marché, il devrait supplanter tous les autres.

Voilà tout ce que je peux dire. Bien sûr, je n'ai pas parlé de la comparaison à la thérapie génique qui bien entendu, si elle procurait une guérison définitive, pourrait être incomparable.

Je vais laisser parler ma collègue qui aura peut-être plus d'expérience à apporter concernant les enfants et peut-être d'autres avis.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup. Nous lui donnons la parole.

Mme le Dr HARROCHE.- Bonjour à tous. Merci beaucoup de me faire participer à cette réflexion pour discuter aujourd'hui d'ALTUVOCT dans le cadre de sa demande d'AMM.

Pour reprendre un peu la présentation de l'hémophilie A, l'hémophilie A sévère est une maladie hémorragique héréditaire liée à un déficit en facteur VIII. Elle est donc de nature génétique et elle est liée à l'X. Elle touche essentiellement les hommes, mais parfois certaines femmes quand même qui peuvent avoir un déficit en facteur VIII du fait de leur statut de conductrice.

Il y a à peu près aujourd'hui en France 7 500 hémophiles recensés dans notre registre national FranceCoag, dont environ 2 100 hémophiles A sévères. C'est la population des hémophiles A sévères recensée en France à ce jour. Le phénotype hémorragique est sévère dans ces formes déficitaires avec des facteurs VIII inférieurs à 1 %, et le phénotype est surtout fait d'hémarthroses, donc de saignements intra-articulaires, et d'hématomes musculaires. C'est la répétition des hémarthroses qui va évoluer vers une arthropathie qu'on appelle hémophilique, qui est l'équivalent d'une arthrose précoce chez ces patients, qui finalement sont très abîmés sur le plan articulaire.

Les autres symptômes sont évidemment possibles sur le plan hémorragique. On peut saigner de n'importe où, finalement, on décrit des hématomes intra-abdominaux, des hématuries, etc., mais il existe certaines localisations hémorragiques qui peuvent engager le pronostic vital, notamment les hémorragies intracrâniennes, cérébrales, et entraîner des séquelles irréversibles.

C'est une maladie sévère qui va avoir un impact sur la qualité de vie des patients, un impact d'abord sur le risque hémorragique qui est constant en l'absence de traitement, sur la

nécessité de traitement tout épisode traumatique ou invasif à risque hémorragique ponctuellement, et donc d'avoir une indication à un traitement au long cours pour justement éviter la répétition des épisodes hémorragiques parfois sévères, mais en particulier la répétition hémorragique des hémarthroses pour protéger du risque évolutif vers l'arthropathie hémophilique, et c'est finalement l'indication princeps de la prophylaxie chez ces patients.

Si l'on parle de thérapeutiques, aujourd'hui, la prophylaxie est le traitement recommandé chez les patients hémophiles A sévères et l'objectif est de protéger ces patients du risque hémorragique et d'éviter la répétition des épisodes hémorragiques. Il y a trois types de prophylaxie possibles. On parle de prophylaxie primaire, secondaire ou tertiaire.

La prophylaxie primaire est mise en route soit avant même le premier épisode hémorragique, au diagnostic de l'hémophilie A sévère, soit au maximum dès le deuxième épisode hémorragique chez le patient, donc c'est globalement très tôt dans la vie pédiatrique du patient.

La prophylaxie secondaire est mise en place au moins après le deuxième épisode hémorragique et la prophylaxie tertiaire est dite tertiaire parce qu'elle est mise en place au moment où le patient a déjà une atteinte articulaire, le plus souvent une arthropathie, donc elle est mise en place secondairement.

Toutes ces prophylaxies ont une vraie indication et un vrai impact sur la qualité de vie du patient. C'est-à-dire que même si on met en route une prophylaxie tertiaire chez un patient déjà abîmé, on améliore sa qualité de vie et on diminue son risque hémorragique.

Globalement, s'agissant des médicaments dont nous disposons aujourd'hui, nous avons deux types de molécules, le facteur VIII d'un côté et l'émicizumab de l'autre. Le facteur VIII existe sous deux formes, à savoir des facteurs VIII de demi-vie standard et des facteurs VIII de demi-vie allongée. Cette administration de facteur VIII se fait par voie intraveineuse, et en rythme de prophylaxie, on perfuse les patients en moyenne 2 à 3 fois par semaine, parfois 4 fois par semaine pour les patients qui ont un phénotype assez sévère et qui sont traités par des facteurs VIII de durée de vie standard. Les patients qui sont plutôt sous facteur VIII de durée de vie plus longue ont globalement une prophylaxie majoritairement à 2 fois par semaine.

On dispose également de l'émicizumab, qui s'injecte par voie sous-cutanée ou par intraveineuse au rythme de 1 fois par semaine, ou tous les 15 jours, ou 1 fois par mois en fonction de ce que l'on peut discuter avec le patient, avec une prophylaxie tout à fait similaire selon les différents modes de traitement.

Concernant ce médicament dont on parle aujourd'hui, l'éfanesoctocog alfa, les comparateurs cliniquement pertinents sont évidemment ces molécules dont nous disposons, les facteurs VIII standards ou de demi-vie allongée et l'émicizumab.

En termes de couverture du besoin médical, je rejoins tout à fait ce que vient de dire Natalie, le besoin médical est le plus souvent couvert pour chacun de nos patients. Il est parfois, plus rarement, difficilement couvert chez les patients ayant des difficultés de voie d'abord. Pour ces patients, nous avons, heureusement, depuis des dernières années, un traitement par

émicizumab qui s'administre par voie sous-cutanée et qui permet de régler dans la majorité des cas le traitement du problème de la voie d'abord intraveineuse.

Va donc arriver sur le marché l'efanesoctocog alfa qui va s'injecter par voie intraveineuse une fois par semaine, qui va couvrir largement toute la semaine en termes de prophylaxie et qui va avoir une position parallèle par rapport à l'émicizumab. Avec une administration une fois par semaine, on arrive en général à régler les problèmes de voie d'abord et de perfusion des patients.

Il y a aussi éventuellement les patients pour lesquels l'émicizumab serait inefficace. Il y a eu quelques demandes d'accès compassionnel pour efanesoctocog alfa accordées par l'ANSM. Il y a eu 17 demandes de faites en France. 16 ont été acceptées par l'ANSM et 1 a été refusée.

Pour reprendre un peu le diaporama que vous m'avez proposé, les points de critique concernant ces données sont les suivants. Le premier est la représentativité de la population étudiée. Les études sont faites chez les hémophiles A sévères PTP, c'est-à-dire chez des patients qui ont déjà reçu du facteur VIII à plus de 150 CPA chez les patients de plus de 6 ans et à plus de 50 CPA pour les patients de moins de 6 ans. L'étude n'a pas été faite chez les patients naïfs, non exposés au facteur VIII, et il n'est pas prévu qu'il y ait une étude chez ces patients.

Ces hémophiles A sévères PTP représentant la plus grande partie de nos patients, mais évidemment il reste toujours cette petite population de patients PUPS qu'on pourra discuter.

Le deuxième point quant à la représentativité est évidemment la forme sévère versus modérée/mineure. Dans un second temps évidemment, le médicament pourra tout à fait être utilisé comme tous les autres facteurs VIII dans les formes modérées ou mineures.

S'agissant des comparateurs, évidemment il n'y a jamais dans l'hémophilie d'étude de comparaison directe, par exemple d'étude randomisée comparant le médicament d'intérêt versus un autre facteur VIII, voire l'émicizumab, donc c'est habituel dans ces études concernant l'hémophilie. Il y a néanmoins un bras qui a permis de comparer la prophylaxie versus le traitement à la demande, donc on démontre indéniablement une efficacité de ce médicament.

Par ailleurs, il y a ces études de comparaison indirecte que vous nous avez proposé de lire. J'avoue qu'à mon sens, il y a de la discussion méthodologique statistique. Je n'y connais pas grand-chose, mais je sens bien que l'on compare des données individuelles à des données un peu agrégées, qu'on introduit de la pondération. Je me doute qu'il y a des petites choses qu'on pourrait discuter sur le plan méthodologique, et je découvre qu'après moi, une collègue va parler de cela donc j'écouterai avec grande attention.

Sur le plan du critère de jugement principal, pour les patients de plus de 12 ans, c'était l'ABR. C'est un critère classique qui évalue l'intensité du saignement. Il peut être discuté, subjectif, etc., mais en tout cas c'est un critère classique d'évaluation du symptôme hémorragique chez le patient hémophile. Chez les plus jeunes, c'était l'immunogénicité. On aurait pu faire également cette étude avec comme critère de jugement principal l'ABR chez les plus jeunes.

aussi. L'immunogénicité, à mon sens, est surtout à évaluer chez les patients naïfs, donc dans la population PUPS.

L'efficacité est tout à fait satisfaisante. On démontre en effet que le facteur VIII circulant reste à des taux supérieurs à 40 % pendant 3 à 4 jours, 3 jours chez l'enfant et 4 jours chez l'adulte, et cela n'a jamais été égalé par aucun autre facteur VIII à la prophylaxie d'une fois par semaine, donc c'est tout à fait louable en termes de résultat. Cela transforme en effet un hémophile sévère en un patient qui ne serait pas du tout hémophile pendant plusieurs jours, donc c'est une efficacité tout à fait satisfaisante.

En termes de tolérance, il n'y a pas de signal particulier vis-à-vis de cette molécule, en tout cas chez les patients déjà traités. Il n'y a pas de réaction allergique, pas d'inhibiteur, mais évidemment, il n'y a pas d'étude chez les patients les plus à risque d'inhibiteurs, qui sont les enfants PUPS.

Pour conclure, l'apport de ce médicament permet une prophylaxie efficace avec une seule injection hebdomadaire de facteur VIII. C'est donc le premier facteur VIII permettant à ce jour de réaliser ce type de prophylaxie avec une efficacité similaire. Donc indéniablement, il va permettre d'améliorer la qualité de vie des patients.

Concernant la place de ce médicament dans la stratégie thérapeutique, il se compare aux traitements aux facteurs VIII classiques, voire de demi-vie allongée, donc indéniablement, ce sera plus efficace puisque la prophylaxie sera à moindre fréquence avec une efficacité de prévention du risque hémorragique tout à fait satisfaisante. La question sera vis-à-vis de l'émicizumab.

C'est pareil, à Necker nous avons beaucoup de patients mis sous émicizumab. Je ne vois pas vraiment ces patients revenir en arrière, mais tous les centres en France n'ont pas mis la majorité de leurs patients sous émicizumab. Nous avons encore en France beaucoup de patients traités par facteur VIII, soit standard, soit de demi-vie allongée, donc ces patients vont très clairement bénéficier de ce type de produit. Ça, c'est pour la prophylaxie.

Pour le traitement à la demande en cas de chirurgie ou d'accident hémorragique, ces patients vont pouvoir bénéficier de peu d'injections pour pouvoir guérir de l'accident hémorragique ou avoir une prophylaxie postopératoire, avec peu d'injections.

La population cible, ce sont les hémophiles A sévères. Ce sont les PTP. Ça, ce sont les patients inclus dans les essais cliniques stricto sensu. Cette population va probablement être étendue secondairement aux formes modérées/mineures et aux patients moins exposés aux facteurs VIII. Si je peux émettre une recommandation particulière, ce sera la surveillance particulière des enfants qui ont été moins exposés aux facteurs VIII, en termes d'immunogénicité.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup. Sylvie Chevret ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voudrais revenir vite fait sur l'essai. Ce qui m'a gênée, et je l'avais déjà dit en janvier dernier, c'est que cette étude a les biais d'une étude non

comparative avec un groupe indépendant, puisque le critère de jugement principal est mesuré uniquement sur la cohorte A en prophylaxie sur un suivi de 12 mois.

C'est une autre critique que je fais régulièrement sur le taux de saignements annualisé mesuré sur 1 an. Je trouve qu'on extrapole au-delà d'une durée d'observation qui est très limitée. L'estimation, vous en avez parlé donc je ne reviendrai pas dessus.

On a quand même exclu des périodes avec données manquantes, donc je trouve que cela en ajoute un peu comme source de biais dans cette étude monobras.

La deuxième chose, c'est que de façon hiérarchisée ils ont inclus un critère de non-infériorité versus prophylaxie antérieure par une comparaison avant/après sur un sous-groupe seulement de malades de cette cohorte A, puisqu'il fallait avoir été inclus dans l'étude observationnelle et avoir été suivi pendant au moins 6 mois. Cela fait quand même en plus l'introduction d'un biais de sélection potentiel sur cette comparaison avant/après qui en plus, de toute façon, ne contrôle pas l'effet placebo et l'effet de régression à la moyenne puisqu'on suppose qu'avant et après, l'individu est dans le même état en dehors du traitement, ce qui n'est pas démontré dans les données qu'on nous donne.

Enfin, on n'en a pas tellement discuté, mais les marges de non-infériorité ici ont été faites pour conserver 85 % de l'effet absolu qui était observé de 27 saignements par an, donc cela faisait une marge de 4, ce qui m'avait étonnée, avec une marge sur le critère principal annualisé non comparatif en voulant exclure une valeur supérieure à 6. Je ne sais pas si l'expert voudra revenir sur ces deux seuils que j'ai trouvés malgré tout très élevés.

Maintenant, je voulais parler des comparaisons indirectes. Il y a deux comparaisons indirectes que j'ai mises en avant surtout par rapport à la pertinence des comparateurs qui nous sont présentés. La première est versus HEMLIBRA. Comme le laboratoire ne disposait sur HEMLIBRA que de données agrégées publiées des essais HAVEN 3 et HAVEN 4, il a réalisé ce qu'on appelle une MAIC, c'est-à-dire une comparaison indirecte ajustée par appariement, mais à partir des données individuelles de son essai XTEND-1 et des données publiées de l'essai HAVEN 3 principalement.

Vous voyez que sur le schéma, il a fait quatre MAIC en fonction du schéma thérapeutique de HEMLIBRA, en fonction de la situation de prophylaxie ou à la demande, et enfin, en mélangeant tout puisque la quatrième a mélangé les deux cohortes A et B pour inclure 159 enfants de XTEND-1.

Les défauts principaux sont les suivants. Sur celle du milieu, cela me semble évident du fait de la faible taille de l'échantillon. On est vraiment à la limite de l'application de ces méthodes, dont les propriétés ont été démontrées sur des échantillons de milliers de malades. Là, on en est très loin. Notamment, un échantillon après ajustement inférieur à 30 est considéré comme invalide pour ces méthodes. Là, on part de 26, donc je pense que c'est la limite de la démonstration.

Sur la première, qui me semble plus intéressante, avec les 130 de XTEND-1 versus HAVEN 3, le problème que je vois est qu'il y a un biais de confusion résiduel qui me semble important puisque les facteurs pronostiques sur lesquels on a rendu les groupes comparables n'ont pas

pris en compte le TSA antérieur de ces malades, l'histoire — j'imagine que ce n'est pas la même chose d'avoir des populations qui saignaient beaucoup ou pas, puisqu'on est dans une situation de prophylaxie — ni le type de prophylaxie, ni aucun score. Là encore, je ne sais pas si l'expert voudra revenir là-dessus.

La dernière comparaison indirecte intéressante est versus ELOCTA. Cette fois, le laboratoire disposait de données individuelles. Cela m'amène plutôt à cette remarque. Ils sont en capacité de faire une comparaison directe et non pas indirecte. Il faut quand même le souligner. C'est un peu dommage de ne jamais avoir de comparaison directe dans l'hémophilie alors que, comme l'a dit l'expert, on dispose maintenant de traitements disponibles qui sont appliqués de façon large.

Cette fois, ils ont fait un appariement sur le score de propension à avoir reçu ALTUVOCT pour justement équilibrer les deux groupes sur cette probabilité de traitement, ce qui est une façon de capturer les caractéristiques des patients en termes de pronostic, donc de risque évolutif pour justement éviter les biais de confusion.

Je remarque qu'il y avait une hétérogénéité assez importante des populations des deux essais qui se voit parce qu'il y a une réduction importante après ajustement de la taille des deux échantillons, puisqu'on passe de 145 à 87 et de 116 à 30. Dans la comparaison entre les deux, il n'y a pas de différence moyenne standardisée qui quantifie vraiment l'échangeabilité des groupes. Ils ont utilisé des tests de comparaison et tout le monde sait que les tests statistiques, cela dépend de la taille de l'échantillon.

Quand vous avez des petits échantillons, vous avez plutôt tendance à avoir des difficultés à avoir une démonstration d'une différence, et en plus, ce que l'on cherche à montrer, c'est de voir s'ils sont vraiment échangeables en termes d'estimation de ces caractéristiques, et pas de savoir si ces deux groupes proviennent d'une même population.

Enfin, l'appariement a été fait de manière pas très claire. Il y a un calliper qui est dit manuel. Honnêtement, c'est très mal décrit.

In fine, vous avez compris que j'ai trouvé que ces limites ne méritaient pas d'aller plus loin dans la présentation des résultats de ces comparaisons indirectes. J'ai essayé d'aller vite en cette fin de journée.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci beaucoup. Avez-vous des commentaires ou des questions sur les questions qu'a posées Sylvie Chevret, Madame Harroche et Madame Stieltjes ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Notamment sur les facteurs pronostiques. Ne trouvez-vous pas étonnant que l'on ne prenne pas en compte l'histoire antérieure de saignement de ces enfants ?

Mme le Dr STIELTJES. - Oui. Personnellement, je n'avais aucune confiance dans ces études comparatives, mais je suis beaucoup moins experte que vous pour juger ce qui n'allait pas dans le recueil. On voit toutes les limites de ces études comparatives, lorsqu'on compare les études alors qu'il y a une telle hétérogénéité des patients déjà au sein d'une même étude. Ce

qui m'a toujours un peu désolée, c'est qu'on dise toujours « dans l'hémophilie, on ne peut pas faire de comparaison directe » alors qu'il suffirait de faire deux bras randomisés. Tout le monde s'y refuse et après, chacun fait des acrobaties incroyables pour démontrer qu'il est meilleur que l'autre.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Excusez-moi de vous interrompre. Sur la deuxième, j'ai oublié de dire que ce qui m'a gênée aussi, c'est qu'ils ont mélangé les deux groupes de l'essai XTEND. C'est-à-dire qu'ils ont mélangé les enfants qui étaient en situation de prophylaxie et les enfants qui sont en situation à la demande. Je me suis demandé quelle pertinence cela avait de les avoir regroupés.

Mme le Dr STIELTJES.- J'avoue que je n'avais pas vu cela. Annie, avais-tu vu ? Ce sont les enfants à la demande pour ELOCTA ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, je dis que dans les 159, il y en a 26 qui sont à la demande.

Mme le Dr STIELTJES.- C'est chez les adultes.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais là, c'est la même chose.

Mme le Dr HARROCHE.- Ils ont d'abord été mis à la demande, et ensuite ils ont été mis en prophylaxie. En fait, ces patients étaient inclus pour faire une comparaison avant/après mise en prophylaxie, mais c'est vrai que dans ces études de comparaison indirecte, c'est pareil, je n'ai pas votre compétence, mais on sent bien qu'on a mélangé des choses.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, mais l'objectif est d'essayer de les rendre comparables. C'est pour cela que je vous interrogeais quant à savoir quels sont pour vous les facteurs pronostiques qui influencent le traitement, sur l'évolution de ces enfants.

Mme le Dr HARROCHE.- Il est certain qu'on ne peut pas mettre dans un même groupe des patients à la demande et des patients en prophylaxie. C'est indéniable que leur phénotype hémorragique n'est pas le même.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ok. Plus clairement, je reviens à ma question. Le phénotype hémorragique à l'inclusion me semble important à prendre en compte. Pourtant, ce n'est pas fait dans ces études. Ils ne prennent pas en compte le phénotype hémorragique.

Mme le Dr HARROCHE.- C'est comme si on voulait démontrer une amélioration du phénotype hémorragique quel qu'il ait été au départ, grave ou moins grave.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- En tout cas, l'histoire hémorragique des enfants est inconstamment prise en compte. C'est l'une des limites de ces approches de comparaison indirecte, puisqu'on n'équilibre pas les populations comparées sur l'histoire hémorragique.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il des questions pour nos deux expertes ? Hugues Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- À ce jour, comme introduction d'un nouveau traitement, qu'est-ce qui ferait préférer l'ALTUVOCT à l'HEMLIBRA ?

Mme le Dr STIELTJES.- Annie, tu veux peut-être parler pour les enfants puisque c'est quand même le moment de la vie où on introduit quelque chose.

Mme le Dr HARROCHE.- Oui. Je crois que votre question est très importante dans le sens où la réponse est différente selon l'âge du patient. Chez les tout petits, aujourd'hui, on a la chance avec l'émicizumab d'avoir une administration sous-cutanée, et donc une administration très précoce possible, ce qui était très difficile en intraveineux, et donc indiquer la mise en route d'une prophylaxie chez un tout petit qui fait un épisode hémorragique ou même mettre en route une prophylaxie primaire avant tout épisode hémorragique, est évidemment très facile avec l'émicizumab parce que l'administration est sous-cutanée.

À mon sens, les tout petits auront probablement un choix thérapeutique qui s'orientera plus vers le sous-cutané que vers l'intraveineux.

Plus tard dans la vie, il y a des patients qui sont en prophylaxie du facteur VIII à qui on propose un changement vers l'émicizumab. Aujourd'hui on a switché beaucoup de nos patients vers l'émicizumab, mais certains n'ont pas souhaité ce switch vers l'émicizumab pour différentes raisons (parce que ce n'est pas du facteur VIII, parce que c'est un nouveau médicament, etc.). Si l'on proposait à ces patients du facteur VIII qui fait aussi bien que trois fois par semaine, mais à une fois par semaine, ce serait vraiment tout ce que l'on demande.

Je crois que la différence est celle-là. C'est que chez les tout petits, la voie sous-cutanée est plus facile, indéniablement. Chez les plus grands, on peut discuter.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Quand vous dites « les plus petits », ce sont les nouvelles introductions, tous les nouveaux patients dorénavant qui vont être mis sous traitement ?

Mme le Dr HARROCHE.- Oui.

Mme le Dr STIELTJES.- Je pense que le laboratoire voulait démontrer une supériorité d'efficacité sur HEMLIBRA pour avoir un argument pour dire qu'à la limite, cela devrait être le traitement à proposer en première intention. Honnêtement, je ne sais pas ce que tu en penses, Annie, mais je ne considère pas que ALTUVOCT fasse mieux en pratique. En théorie, oui, puisque pendant près de 50 % du temps, le patient n'est plus hémophile. En pratique, je ne pense pas que cela justifie qu'en première intention on propose ALTUVOCT si maintenant on doit proposer quelque chose à un patient qui n'avait pas encore fait son choix. Je les mettrais à égalité en faisant ressortir les spécificités de chacun.

Pour l'un, c'est le mécanisme de fonctionnement classique, et il y a des patients que le mécanisme de fonctionnement intéresse, et pour l'autre la commodité d'utilisation, et je les laisserais choisir. Après, c'est l'évaluation clinique qui peut le dire, mais pour nous, cela devient une toute petite population et je ne crois pas que je changerai complètement mon fusil d'épaule. On peut indiquer aux patients qu'il y a l'ALTUVOCT, mais cela ne changera pas pour nos patients notre mode de présentation des choix.

Mme le Dr HARROCHE.- Non, c'est vrai. Tu as d'autant plus raison qu'avec le recul, maintenant que nos patients grands sont sous émicizumab, il y en a très peu qui vont revenir en arrière pour avoir une intraveineuse hebdomadaire, à mon sens. En tout cas, je n'ai pas du tout ce sentiment.

Mme le Dr STIELTJES.- Puis, il y a quand même des patients qui ne saignent pas du tout. Comme toujours, dans les études, les patients saignaient plus puisque déjà, quand ils ont été inclus dans les études par HEMLIBRA, ils ne croyaient pas à un médicament qui les empêche de saigner.

On a même vu que dans le temps, le taux de saignements diminuait parce qu'ils se rendent compte que le médicament marche. Au début, dès qu'ils ont mal quelque part, ils pensent qu'ils saignent. J'ai l'impression que oui, HEMLIBRA fait bien le boulot, et c'est en plus d'une grande commodité, donc la place d'ALTUVOCT risque de rester très réduite et il n'y a pas de raison. Je pense que le laboratoire veut montrer bien sûr que son produit est excellent, mais c'est un argument qui ne paraît pas justifié de dire « cela marche mieux », donc c'est ce qu'il faut proposer en première intention ».

Mme le Dr HARROCHE.- Non, c'est vrai. Par contre, tu dis qu'elle va être très réduite. C'est probablement le cas pour nos centres parce que nous avons un peu la même manière de travailler, mais il y a des centres où l'émicizumab n'est pas majoritaire dans la prescription.

Mme le Dr STIELTJES.- Je trouve cela ahurissant. Je trouve que c'est une perte de chance de les laisser continuer à s'injecter trois fois par semaine parce qu'on a peur d'un nouveau médicament.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous allons vous remercier de votre expérience. Nous prenons du regard. C'est gentil. Je crois que ce sont des discussions que vous pourrez avoir en tant qu'expertes dans d'autres environnements. Merci de nous avoir éclairés. Nous allons discuter le SMR et l'ASMR. Merci beaucoup, bonne soirée.

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

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il des commentaires ? La question que l'on se posait était la suivante. C'est donc un médicament qui montre que par rapport aux autres facteurs VII il a un certain intérêt pharmacologique, mais d'une part, vis-à-vis de HEMLIBRA il n'y a pas de comparaison, donc on ne peut pas savoir où il se place par rapport à lui, et d'autre part finalement, la place dans la stratégie thérapeutique telle que discutée par les expertes n'est pas très évidente.

Quand nous en avons discuté en Bureau, et Étienne confirmera ou vous donnera des éléments complémentaires, il nous avait paru qu'il était peut-être pertinent de donner un SMR important sans ISP et une ASMR V, mais par rapport aux autres facteurs VIII. Je ne sais pas si Étienne veut ajouter un élément complémentaire.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- La difficulté qui a été soulignée par le débat est de le placer par rapport à HEMLIBRA, qui concerne quand même l'immense majorité des patients. Je n'ai pas très bien compris, à part le choix des malades, quels étaient les arguments

scientifiques pour faire plutôt des facteurs VIII par rapport à HEMLIBRA. Il me semblait que si on le prenait, il fallait plutôt donner une ASMR par rapport aux autres facteurs en excluant HEMLIBRA.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je suis d'accord. Il me semble logique de ne pas entrer en comparaison avec HEMLIBRA parce qu'ils n'ont pas d'élément. Par contre, le différentiel de pharmacocinétique très significatif et qui entraîne des modifications significatives de la fréquence d'administration, justifierait pour moi une ASMR IV par rapport aux autres facteurs VIII.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Sauf qu'il n'y a pas de démonstration formelle. J'ai entendu que la qualité de vie était exploratoire. Le confirmez-vous ?

Un chef de projet, pour la HAS.- La qualité de vie n'était pas exploratoire, elle était prise en compte dans la hiérarchisation. Néanmoins, dans les rapports d'experts et après la discussion avec elles, de par le caractère ouvert et très subjectif de ce critère de jugement, on ne peut pas tirer de conclusion vraiment formelle sur la partie qualité de vie.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Et sur le parcours de soins, on le suppose, mais il n'y a aucune démonstration. Probablement que cela améliorera le parcours de soins, mais comme le disait tout à l'heure l'une des expertes, si le produit est présent, il prendra la place de tous les autres. Quant à l'ISP, je ne suis pas convaincu qu'il faille lui apporter un ISP. Je ne sais pas si HEMLIBRA a un ISP.

M. MAURA, pour la CNAM.- Je voulais juste resouligner le fait qu'entre les deux expertes, il y avait deux sons de cloche par rapport à HEMLIBRA, la première disant qu'il avait complètement changé le phénotype des patients sévères ou modérés et que l'on ne voyait pas trop la place de ce produit, l'autre ayant tendance quand même à dire que sur le territoire, l'utilisation de HEMLIBRA hors centres parisiens, ce n'était quand même pas encore cela. Je pense que cela va quand même répondre à un besoin, même si c'est une fois par semaine et que ce n'est pas sous-cutané. Il y avait ce point qui me paraissait important et très différent entre les deux expertes.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, c'est un bon commentaire. HEMLIBRA a-t-il un ISP ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui. Néanmoins, je vous rappelle quels sont les critères pour l'ISP. On se retrouverait du coup dans cette partie-ci. Il faut qu'on soit d'accord sur le fait que le produit apporte un impact supplémentaire sur la morbidité et une amélioration importante sur le parcours de soins ou de vie, pour pouvoir lui octroyer un ISP.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce n'est pas le cas. Il n'y a pas les deux. Je vous propose de voter l'ISP, le SMR et l'ASMR par rapport aux autres facteurs VIII.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants. Concernant l'ISP, il y a 17 voix contre l'ISP et 1 voix pour. Concernant le SMR, il y a 18 voix pour un SMR important. Concernant l'ASMR, il y a 17 voix pour une ASMR de niveau V et 1 voix pour une ASMR IV.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire