



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 27 novembre 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.

Audition - Inscription - ALTUVOCT (éfanésococog alfa) (CT-20902)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On fait rentrer les gens de Swedish Orphan.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

(Dr Corinne Gandossi, Pr Gamze Dargaud, Pr Sophie Susen, Valérie Bastard rejoignent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames de Swedish Orphan Biovitrum. Merci de nous avoir rejoints pour cette audition qui concerne ALTUVOCT. Le produit va d'abord nous être rappelé par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes précises de présentation et 10 minutes précises de discussion.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, nous recevons le laboratoire Sobi pour une audition concernant leur spécialité ALTUVOCT suite au projet d'avis rendu par la commission de la transparence en octobre 2024 concernant la demande d'inscription sur la liste collectivité.

Pour rappel, ALTUVOCT, éfanésococog alfa, est un nouveau facteur VIII recombinant à demi-vie prolongée qui se distingue des autres facteurs VIII disponibles actuellement par la fréquence d'injection du produit qui est plus espacée, à la fois en prophylaxie et en traitement des saignements et chirurgie. Ce produit a une indication identique aux autres facteurs VIII, à savoir le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A, et il est indiqué dans toute la tranche d'âge. Il a obtenu une AMM centralisée en juin 2024.

Pour rappel, la CT et le collège avaient rendu un avis d'AP pré-AMM défavorable dans une indication restreinte, à savoir les patients insuffisamment protégés ou inéligibles au traitement existant, en raison du risque hémorragique pouvant engager le pronostic vital ou entraîner une détérioration musculo-articulaire ou organique irréversible.

Concernant l'évaluation d'octobre, et le projet d'avis de la CT, voici les conclusions pour la place dans la stratégie thérapeutique. Il a été noté qu'ALTUVOCT était une nouvelle option thérapeutique de première intention, à la fois en prophylaxie et dans le traitement des épisodes hémorragiques, et au même titre que les alternatives disponibles, à savoir les facteurs VIII disponibles et HEMLIBRA pour la prophylaxie. Il a également été spécifié que faute de données cliniques robustes qui permettent d'évaluer l'intérêt d'ALTUVOCT par rapport à ses alternatives, sa place dans la stratégie thérapeutique ne pouvait être précisée.

Concernant le SMR et l'ISP, la CT a voté pour un SMR important sans ISP dans l'indication de l'AMM. Pour l'ASMR, la CT a voté pour une ASMR V par rapport aux autres concentrés de facteurs VIII disponibles.

Concernant les critères qui ont conduit à cette ASMR V, la CT a pris en compte les résultats d'efficacité dans les deux études pivots, dont une efficacité cliniquement pertinente

d'ALTUVOCT dans la prophylaxie hebdomadaire au long cours, avec un taux moyen de saignement traité annualisé inférieur à 1 dans les deux études, ainsi que dans le traitement des saignements et la prise en charge périopératoire. Elle a également pris en compte le profil de tolérance favorable d'ALTUVOCT au sein de ces études, notamment en termes d'immunogénicité, et le profil pharmacocinétique favorable lié à sa demi-vie prolongée en comparaison avec les autres facteurs VIII.

Certaines limites ont également été soulignées qui ont conduit à cette ASMR V, notamment le caractère non randomisé et ouvert des études, l'absence de données robustes qui démontrent un bénéfice d'ALTUVOCT par rapport aux alternatives disponibles, que ce soit en termes d'efficacité ou de tolérance, considérant notamment les limites méthodologiques de la comparaison intra-patient de prophylaxie au long cours par ALTUVOCT versus la prophylaxie par d'autres facteurs VIII, les faiblesses méthodologiques des comparaisons indirectes qui ont également été fournies par le laboratoire, et également l'absence de démonstration d'un bénéfice sur la qualité de vie par rapport aux alternatives disponibles, en particulier dans le cadre d'une prophylaxie au long cours.

Le laboratoire conteste cette ASMR V et revendique une ASMR IV par rapport aux autres concentrés de facteurs VIII disponibles.

Je laisse la place au laboratoire.

M^{me} BASTARD.- Notre laboratoire est représenté par le docteur Corinne Gandossi et moi-même. Nous sommes surtout accompagnés par les professeurs Dargaud et Susen, à qui je laisse la parole immédiatement. Vous avez rappelé ce que sollicite notre laboratoire, qui est effectivement une reconnaissance de la valeur ajoutée du produit ALTUVOCT, aussi appelé éfanesoctocog, ou résumé par efa par la suite dans les discours.

Professeur Dargaud, je vous laisse la parole.

M^{me} DARGAUD.- Bonjour à toutes et à tous. Je suis professeur d'hématologie à Lyon et coordinatrice du Centre de référence national de l'hémophilie. La prophylaxie est le seul traitement qui a fait preuve de son efficacité pour protéger les hémophiles contre le risque de saignement intracrânien et les saignements articulaires.

Plusieurs études de prophylaxie ont démontré l'intérêt d'un taux résiduel élevé entre 5 et 30 % selon les études pour réduire efficacement les accidents hémorragiques et éviter l'arthropathie qui est la complication majeure de cette maladie et responsable de handicap physique.

Les recommandations internationales actuelles, qui tiennent compte également des difficultés d'accès aux médicaments dans le monde, privilégient des taux résiduels d'au moins 3 voire 5 % actuellement. Ceux-ci, avec les facteurs VIII actuellement disponibles sur le marché, nécessitent au minimum deux injections intraveineuses par semaine avec le facteur VIII à demi-vie allongée, et davantage si on utilise des concentrés de facteur VIII à demi-vie standard. Avec ce schéma, les patients ont un taux de facteur VIII normalisé moins

de 24 heures et leur risque hémorragique devient de nouveau significatif 48 heures après l'injection du médicament.

L'autre alternative thérapeutique qui est l'emicizumab sous-cutané, on a une protection hémostatique estimée qui est comparable à des hémophiles mineurs entre 10 à 20 % pour beaucoup de patients, mais il existe aussi un nombre non négligeable d'environ 15 % selon les séries publiées, qui rapportent des patients pédiatriques et adultes qui ne répondent pas bien à l'emicizumab. Dans mon centre à Lyon, il existe également des patients qui présentent des saignements spontanés malgré l'emicizumab et un des patients a présenté une hémorragie intracrânienne spontanée chez qui on a été obligé d'arrêter l'emicizumab et il est actuellement sous ALTUVOCT à titre compassionnel.

Ainsi, la prophylaxie actuellement disponible par facteur VIII ou par emicizumab n'est pas suffisante pour protéger tous les patients hémophiles A contre les hémorragies graves. C'est la raison pour laquelle efa a déjà obtenu en six mois 22 accès compassionnels qui ont été validés par l'ANSM et cette semaine, 7 nouvelles demandes sont en cours d'évaluation entre les mains de l'ANSM.

Certes, il n'existe pas d'études randomisées directes qui comparent efa avec les autres facteurs VIII, mais j'aimerais apporter à votre attention trois précisions. Premièrement, dans le cadre de l'hémophilie, qui est une maladie rare où le nombre de patients est très limité, en accord avec la méthodologie acceptée par les instances EMA et FDA, nous utilisons un *design* d'études ayant une période de *run-in* et une période de test qui permet de comparer les mêmes molécules chez les mêmes patients.

Deuxième chose, en hémophilie, dès qu'on fait une analyse intermédiaire dans les études et qu'on se rend compte d'une meilleure efficacité d'une molécule par rapport à l'autre, il n'est pas éthique de poursuivre le bras avec le traitement moins efficace en laissant les patients à risque d'une hémorragie qui pourrait mettre en danger leur pronostic vital, comme les hémorragies cérébrales.

Enfin, troisième argument pour plaider par rapport à la méthodologie utilisée, bien que ce design d'études de *run-in* et période de test suffise aux exigences de l'EMA et de la FDA, pour cette molécule particulière efa, une étude d'extension jusqu'en 2027 a été mise en place pour prolonger la durée d'observation.

Non seulement pendant l'étude pivot de phase III une comparaison avant/après a mis en évidence la supériorité d'efa versus la prophylaxie par concentré des facteurs VIII existants sur des critères cliniquement pertinents qui sont la santé articulaire, le nombre de saignements, les accidents hémorragiques. L'analyse intermédiaire à deux ans de l'étude d'extension en cours a été montrée au dernier congrès international et rapporte une excellente protection hémostatique qui est conservée dans le temps. Plus de 90 % des patients n'ont présenté aucun saignement sous efa, ce qui n'a jamais été observé avec aucune autre molécule de facteur VIII jusqu'à présent. 100 % des articulations cibles ont été résolues. Ces observations sont aussi concordantes avec ce que l'on observe dans nos centres, ce que l'on a observé pendant les études de phase III et phase IV, et ce que l'on observe chez les patients qui sont en accès

compassionnel actuellement. Ces données de vraie vie clinique soulignent la valeur ajoutée d'efa, qui est très attendue, aussi bien par les médecins que les patients.

Pour la suite, je vais passer la main à ma collègue, le professeur Susen, pour parler plus du produit.

M^{me} SUSEN.- Merci, Yesim. Bonjour à toutes et tous. Je suis coordinatrice de la filière de santé maladies hémorragiques rares, MHEMO. J'exerce à Lille. Je suis responsable d'un centre de référence et j'ai été investigateur pour les études XTEND-1, XTEND-Kids et XTEND-ed.

Dans le contexte qui vient de vous être rappelé, qu'apporte ALTUVOCT à la prise en charge actuelle ? C'est le seul traitement disponible qui permet la normalisation de l'hémostase pendant plus de la moitié de la semaine, avec des taux de facteur VIII documentés qui sont normaux, et le reste de la semaine avec des taux qui sont supérieurs au seuil hémostatique que vous a expliqué Yesim et qui permettent d'obtenir zéro saignement. Ce sont les données de la littérature.

Cela on y arrive avec une seule injection hebdomadaire de 50 UI par kilo, enfants et adultes. Ce rythme d'injection est divisé par deux ou trois, voire plus, par rapport à une prophylaxie facteur VIII actuellement disponible, pour une efficacité clinique documentée biologiquement nettement supérieure, et également avec un rythme identique à emicizumab pour un niveau de protection, encore une fois, documenté biologiquement, qui lui aussi est supérieur pour une large partie de la semaine.

La caractéristique essentielle et l'innovation majeure de ce produit, c'est de s'être débarrassé de la variabilité de la demi-vie du facteur VIII et de l'avoir prolongé en liant le domaine D'D3 du facteur Willebrand. C'est une caractéristique unique. C'est une maîtrise de la variabilité inter- et intra-individuelle, et c'est vraiment un atout majeur dans l'innovation, mais je vais y revenir.

Tout cela explique d'une part ce qui vous a été dit, l'efficacité sur la santé articulaire, la douleur, la qualité de vie et quelque chose qu'on a constaté avec tous nos patients dans les études, c'est que la qualité de vie est changée, mais surtout leur vie complète est changée. En même temps, on a une réduction des consommations en prophylaxie d'à peu près la moitié, quel que soit le mode de calcul pour la prophylaxie, et en chirurgie, la plus faible réduction est une division par trois et demi des facteurs utilisés avec, on va y revenir, une praticabilité de la prise en charge qui est transformée. Ce qui est aussi très important pour nos patients, c'est que c'est un seul et même traitement pour toutes les situations, que ce soit prophylaxie, traitement, accident de la vie quotidienne, on a un seul traitement.

Je voudrais revenir et attirer votre attention sur les données pharmacocinétiques, leurs conséquences pour nous en termes de consommation de soins et de parcours patient. Graphique du haut, vous voyez les courbes d'efa en vert versus les facteurs VIII EHL en bleu et SHL, *standard half-life*, en rose. Ce que vous voyez, c'est évidemment une augmentation de la demi-vie ultra-longue, 43 heures, ce qui veut dire multiplier par trois ou par cinq par rapport aux facteurs VIII actuellement disponibles. Mais ce que vous voyez aussi et qui est très important, c'est l'écart type. Dans le graphique du haut que l'écart type avec efa jusqu'à J7

est tout petit et considérablement réduit par rapport aux écarts types avec les autres produits. Cela veut dire qu'on a une réponse qui est assez prédictible.

Sur le graphique du bas, c'est l'étude intra-individuelle, une PK longue en début et en fin d'étude à 26 semaines, vous voyez qu'on retombe sur les mêmes valeurs avec un écart type qui est très faible, mais surtout les patients ont vraiment le même niveau de facteur VIII à la première PK et la PK d'après. Cela veut dire, et c'est extrêmement important, qu'on a une connaissance exacte du niveau de protection, qu'on va pouvoir s'affranchir d'un certain nombre d'examens de *monitoring* biologique. Et surtout, ce qui prend beaucoup de temps en médecine, c'est l'incertitude, or on a beaucoup moins d'incertitude sur les besoins complémentaires lors des accidents hémorragiques, puisque par rapport au jour de l'injection, on est capable d'avoir une bonne confiance, une fiabilité dans le niveau de protection. C'est extrêmement important pour nous.

On peut maintenant revenir brièvement sur l'expérience acquise avec ALTUVOCT en France, d'abord au moment des études de phase III, se rappeler qu'emicizumab n'était pas disponible au moment du début de ces études, notamment pour la phase observationnelle, qu'au niveau de la phase interventionnelle, emicizumab commençait seulement à être utilisé hors essai clinique, que ces études ont été réalisées pendant la période Covid, qu'il y avait des inclusions extrêmement compétitives.

Une chose importante à relever aussi, c'est que tous nos patients ont eu la possibilité de continuer ou d'arrêter d'être dans XTEND-ed ou de rester avec un autre traitement. Vous voyez que 98 % des patients du groupe prophylaxie ont achevé XTEND-1 et ont souhaité continuer dans l'étude d'extension. En France, c'est la totalité des patients.

Dans mon centre, on a pris un soin particulier à expliquer aux patients à ce moment-là : nous avons un traitement sous-cutané, si vous le souhaitez, vous pouvez arrêter, c'est hors essai clinique, il est disponible, mais ils ont tous souhaité continuer avec ce produit dans XTEND-ed, malgré le fait que ce soit encore en essai clinique.

Yesim vous l'a dit, les résultats au-delà de deux ans à l'ISTH et là, on va voir à trois ans à l'ASH sont parfaitement stables sur une qualité et une importance de niveau de protection avec 90 % de zéro saignement au cours du temps avec ces patients.

Elle vous l'a dit aussi, il y a 21 accès compassionnels, je crois que c'est 22 maintenant, 7 dans les travaux, Ce sont des demandes régulières depuis mai 2024. Ce n'est pas un *one-shot*, on a essayé d'avoir d'accès compassionnel pour les patients qu'on n'avait pas pu mettre dans les études. Non, c'est au fil de l'eau la reconnaissance d'abord des patients en échec de traitement emicizumab, parce qu'effectivement, il y a une hétérogénéité de réponse, parce qu'il y a des données documentées dans la littérature maintenant pour montrer aussi ces récurrences hémorragiques. Et pour les patients qui sont sous facteurs VIII, c'est une incapacité à maintenir un niveau hémostatique suffisant avec les facteurs VIII disponibles.

Dans mon centre, on a un patient qui a notamment été obligé de passer à l'efa parce qu'on ne pouvait pas maintenir un niveau hémostatique avec pourtant un traitement EHL pour ne pas le citer, un autre médicament de chez Sobi ELOCTA.

En pratique, aujourd'hui, il n'y a pas de traitement équivalent et ALTUVOCT nous simplifie de façon très importante le parcours de soins des patients grâce à son impact clinique. Je ne vais pas revenir sur les histoires de taux de saignement annualisés qui sont des taux de saignement annuels dans l'étude, puisque le patient qui a été observé le moins longtemps était à 49 semaines. Mais, le résultat clinique majeur, c'est qu'en prophylaxie, parce qu'il y a une normalisation la moitié de la semaine et des taux très importants le reste de la semaine, on a 100 % de résolution des articulations cibles.

En chirurgie, un impact majeur pour deux raisons. D'abord, parce qu'on a une demi-vie longue, ensuite, parce qu'on a une prédictibilité de l'efficacité de la dose injectée et du niveau de protection au fil du temps, donc moins besoin de contrôle biologique et possibilité d'aller vers de l'ambulatoire. On peut dépiquer les patients, il n'y aura plus besoin de les réinjecter et de les contrôler. Aller vers de la récupération améliorée après la chirurgie, c'est particulièrement vrai évidemment en orthopédie, des sorties plus rapides également.

En urgence, on a un impact majeur parce qu'on a une gestion vraiment simplifiée des urgences, pas besoin d'injections complémentaires quand on est capable de se dire depuis quand a été traité le patient, la majorité de la semaine, pas besoin d'imagerie complémentaire. Concernant ce que je vous disais tout à l'heure, c'est l'absence d'incertitude sur le niveau de protection, c'est un avantage unique, il n'y a aucun autre traitement qui nous donne cela. Cela simplifie considérablement la permanence des soins, c'est pour cela qu'on en a besoin pour les patients.

Madame Bastard, je vous rends la parole.

M^{me} BASTARD. - Merci beaucoup. Je remercie vivement le Professeur Dargaud et le Professeur Susen qui nous ont présentés rapidement comment le développement clinique avait apporté des preuves suffisantes de la valeur ajoutée d'ALTUVOCT. Elles ont expliqué pourquoi ce développement peut être considéré comme concomitant à celui d'HEMLIBRA, avec l'étude observationnelle qui a démarré dès 2018 et qui a été impactée par le Covid.

On note que cette typologie de développement semble avoir permis à la Commission de délivrer pour d'autres traitements comme HEMLIBRA ou les facteurs IX, une ASMR IV.

Le Professeur Dargaud et Susen ont aussi rapporté la valeur ajoutée d'ALTUVOCT par rapport à l'existant et par rapport au facteur VIII. Ils ont souligné l'intérêt dans le parcours de soins et la valeur ajoutée par rapport à ces facteurs VIII et même par rapport à HEMLIBRA en prophylaxie, en chirurgie et en urgence. Elles ont appuyé leurs propos par leurs propres expériences.

En tant que laboratoire, je ne vais pas rajouter autre chose, si ce n'est rappeler qu'on sollicite, au regard de leurs propos, une amélioration du service médical rendu mineur, une ASMR IV par rapport au concentré de facteurs VIII dans l'indication de l'AMM.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci à vous. On a une première question de Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Bonjour, je vous remercie de vos interventions. J'avais deux commentaires à faire sur les données que nous avons reçues et notamment sur ce que vous venez de dire. Concernant le fait que vous vous soyez débarrassé de la variabilité intra ou inter-patients, cela me semble un peu fort, notamment sur les critères PRO que vous avez mis en avant sur le seul bras. Il n'y a pas de comparaison du tout. De plus, je voulais revenir sur le possible biais d'attrition dans la mesure où ces mesures ont été effectuées sur des échantillons qui ont exclu 10 à 25 % des inclus. Sur les comparaisons intra-patients, cela ne prend pas vraiment en compte la variabilité intra-patients.

Deuxièmement, j'ai été frappée par la sélection du sous-groupe de 58 % des malades du bras A que vous avez sélectionnés dans cette analyse. Je voulais savoir si vous pouviez commenter sur ce point. Même si je conviens que sur le taux annualisé, sur un an, comme on n'a qu'un an de suivi, c'est effectivement un peu fort.

M^{me} GANDOSSI.- Je vais prendre cette question. Je suis directrice médicale, bonjour. Si je comprends votre question, ce sont les patients qui ont été dans l'étude observationnelle avant d'être inclus dans le bras A de l'étude XTEND, comment ont-ils été sélectionnés ? Ai-je bien compris votre question, Madame Chevet ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, c'est dans l'étude XTEND, une fois les patients inclus, on dispose de la mesure des PRO que vous avez mise en avant comme une information importante et je suis d'accord avec vous. Mais ces PRO ont été mesurés sur des échantillons qui varient entre 104 et 119 des 133 inclus. Il y a 10 à 25 % des inclus pour lesquels on ne dispose pas de ces évaluations. C'était ce que j'ai dit. Ce n'est pas par rapport au *screening*, c'est par rapport aux inclus dans l'étude et le fait que les PRO ont été mesurés sur un sous-ensemble uniquement des inclus.

M^{me} GANDOSSI.- C'est vrai que c'est un sous-ensemble qui est tout de même supérieur à 50 %. Il faudrait qu'on le vérifie, mais il y a probablement des PRO qui n'ont pas été complètement remplis, ce qui empêche de les inclure réellement dans l'analyse.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On suppose donc que les exclus sont identiques aux inclus dans cette analyse.

La deuxième chose, c'est que vous dites au moins 50 %, vous êtes content. Le fait qu'on n'ait que 58 % des inclus du bras traité pour la comparaison avant/après, ça vous satisfait aussi ?

M^{me} GANDOSSI.- Dans l'analyse qui a été faite et dans les hypothèses statistiques qui avaient été établies durant la rédaction du protocole sur les différentes analyses prévues et dans le groupe d'analyse statistique, les résultats que nous retrouvons sont statistiquement significatifs. Nous sommes en phase avec ce que nous attendions concernant l'inclusion des patients dans l'étude observationnelle et dans l'étude XTEND-1. Effectivement, nous restons simplement factuels sur l'analyse statistique et la réponse statistique qui a été donnée et qui était prévue dans le protocole.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'était pas ma question. Ma question porte sur le fait qu'elle ne concerne que 58 % des inclus. L'estimation et le test reposent leur validité sur

l'hypothèse que les malades exclus ont exactement la même réponse que ceux que vous avez utilisés dans l'analyse. Cette hypothèse me semble assez forte puisqu'elle concerne 42 % d'exclusion. Comme ils sont nombreux, vous voyez que c'est juste une part d'incertitude que nous avons sur cette comparaison. C'est ce que je voulais souligner. J'essaie d'expliquer un peu le niveau d'incertitude que je considère dans cette évaluation, puisque vous venez de nous critiquer. Je mets en avant les arguments que nous avons notamment discutés entre nous sur les données présentées.

M^{me} GANDOSSI.- Je ne sais pas si le mot « critiqué » est le mot adéquat. On défend nos arguments.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais je défends les nôtres.

M^{me} GANDOSSI.- C'est intéressant de pouvoir aussi en discuter de vive voix.

M^{me} BASTARD.- La COVID a joué un rôle dans l'inclusion des patients. Certains participants ont refusé de poursuivre l'étude en étude interventionnelle. Pour qu'ils y soient inclus dans XTEND-1, il fallait qu'ils utilisent le carnet de suivi.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je ne parle pas de ceux qui ne sont pas inclus, mais on ne va peut-être pas épiloguer là-dessus, il y a sûrement d'autres questions. C'était juste pour dire qu'une fois inclus, les résultats que vous nous présentez ne portent pas sur tous les inclus. Il peut bien sûr y avoir toujours des sorties d'études, etc. Mais là, puisque vous mettez en avant cette comparaison intra-patients, elle ne porte pas le rappelle à tous, que sur 58 % de l'échantillon.

M^{me} BASTARD.- Je ne sais pas si le Professeur Busen ou Dargaud ont leur expérience à partager sur les patients qui étaient en étude, sur l'avant/après. Si les patients ont souhaité ensuite poursuivre dans les études d'extension, malgré les contraintes d'un essai clinique, c'est aussi parce qu'ils ont vu une amélioration de leur qualité de vie, non pas uniquement liée aux injections, mais liée aux taux de protection qui a été apporté.

J'entends les aspects statistiques, mais il faut aussi entendre que le *switch* des patients, que cette étude observationnelle et le passage dans l'étude XTEND-1 a été fortement impacté par le COVID. Effectivement, la comparaison avant/après est possible sur un sous-groupe de patients qui est peut-être un peu plus limité, mais qui reste conforme aux attentes que l'on avait dans le protocole.

M. Le Pr COCHAT, Président.- La notion de qualité de vie que vous signalez n'est pas démontrée non plus. Vous dites qu'ils ont pu garder leur qualité de vie, c'est ce que l'on aimerait voir, mais ce n'est pas démontré.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il n'y a pas de comparaison avant/après sur la qualité de vie.

M^{me} GANDOSSI.- Non, la comparaison qualité de vie est à l'entrée, à l'inclusion et à la sortie.

M^{me} DARGAUD.- Je laisserai le Professeur Susen répondre par rapport à l'étude d'extension, mais en tant qu'expérience clinique des centres, non seulement de Lyon, mais également des 33 centres de compétences que nous avons dans le domaine, nous observons qu'il y a vraiment un besoin qui n'est pas comblé par les facteurs VIII actuels. Quand on utilise cette molécule, les patients ne saignent plus et on observe une efficacité clinique.

Je n'ai aucun commentaire à faire sur les critiques que vous formulez sur les études, mais l'expérience clinique montre également que 90 % des patients n'ont aucun saignement. On n'a jamais observé cela avec aucun autre facteur VIII jusqu'à présent.

M^{me} SUSEN.- Je suis évidemment totalement d'accord. Je voudrais ajouter quelque chose sur le passage de l'observationnel à l'interventionnel. Il a fallu resoumettre au comité d'éthique parce que la Covid a considérablement impacté, puisque la durée d'observation a été plus longue que celle qui était prévue pour certains patients.

Dans mon centre, on s'est battu pour pouvoir, malgré tout, inclure le plus grand nombre de patients dans la phase interventionnelle. Cela s'est fait en avril-mai 2020. Je ne sais pas si vous vous souvenez de la complexité de mener un essai clinique dans ces conditions.

Cette histoire de complexité n'a pas été homogène à travers le monde. On peut documenter la façon dont ça a impacté ce passage, mais on s'est tout de même battu pour faire entrer les patients dans l'étude. Cela n'est pas mesuré dans les chiffres de qualité de vie, mais ils ont tous changé de vie. Ce n'est pas seulement à Lille, c'est aussi à Lyon et dans tous les centres où les patients reçoivent ce produit.

M^{me} DARGAUD.- Juste pour ajouter ce que j'ai dit, notre critère de comparaison de 90 %, on n'a jamais vu ça. Pour rappel, les chiffres dans les études pour ELOCTA étaient de 45 %. Pour les pégylés que nous n'avons pas en France qui sont les autres molécules à demi-vie allongée, les chiffres sont de l'ordre de 70 %, 75 % de zéro saignement. Là, on est à 90 %, et chaque saignement articulaire est une étape de plus dans la dégradation articulaire des patients.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. La cheffe de projet veut intervenir ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, juste une question. Vous évoquez effectivement en pratique les 90 % de patients sans saignement a priori traités. On est d'accord que dans l'étude on avait plutôt 65 % des patients sans saignement traités au cours de l'étude ?

M^{me} DARGAUD.- Je vous parle de l'étude prolongée, jusqu'en 2027, et de l'évaluation à deux ans. Ce sont les nouvelles données qui ont été présentées à l'ISTH et nous allons avoir les données à trois ans dans un mois à l'ASH.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, ce n'est pas présenté dans le présent dossier.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, ce n'est pas dans le dossier actuel.

M^{me} SUSEN.- Si les données intermédiaires ont été soumises dans le dossier, à ma connaissance. Y avait-il d'autres questions ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais vous demander si vous aviez fait un test d'interaction pour savoir si l'effet était homogène en fonction de l'histoire des saignements sur les douze premiers points.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis désolé, le temps d'échange est terminé. Je voulais remercier le laboratoire et les experts sollicités pour leur présentation et les réponses à nos questions. Merci beaucoup et bonne fin de journée.

(Dr Corinne Gandossi, Pr Gamze Dargaud, Pr Suzen, Valérie Bastard quittent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des questions ou des commentaires en complément des échanges ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'ai oublié de leur demander s'ils avaient fait un test d'interaction. En effet, je ne sais pas si vous avez regardé, mais il y a un *forest plot* qui montre que le taux de saignement sur l'année, puisqu'il y a un suivi insuffisant pour faire une moyenne sur les années, dépend de l'antériorité des saignements dans les douze premiers mois. On a l'impression que l'effet est moindre quand les inclus saignent beaucoup, et d'autant plus qu'ils saignaient. Cela a l'air d'être dépendant de l'intensité de l'histoire antérieure.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, Patricia.

M^{me} le Dr ÉTIENNE, membre de la CT.- C'est un point de détail, mais je ne sais pas si vous aviez eu l'information, puisque le dossier avait été présenté avant. Dans l'étude XTEND-Kids, ils parlent de double infection du dispositif d'accès veineux, et je me demandais si c'était des bactériémies ou des infections du site.

M. Le Pr COCHAT, Président.- La cheffe de projet le sait ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, je n'ai pas l'information.

Un chef de projet pour la HAS.- Je n'ai pas d'information non plus, je vais regarder.

M^{me} le Dr ÉTIENNE, membre de la CT.- Ce n'est pas très clair dit comme ça. Ce n'est pas exactement la même chose.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait, on va regarder ça. Michel ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je reviens sur la discussion que nous avons eue antérieurement concernant ce dossier. Tout ce qu'elles nous ont dit sur la pharmacocinétique du produit et l'intérêt potentiel qu'il peut avoir, qui avait été souligné par les deux expertes que nous avons eues, ce dont nous manquons et c'est ce qu'a souligné Sylvie, et il y avait une certaine cohérence dans notre façon de voir les choses et dans les votes, c'est qu'il n'y avait aucun élément suffisamment robuste pour démontrer effectivement que ce médicament était supérieur aux autres facteurs VIII dans les études qui nous ont été proposées, et qu'il y avait également une difficulté à le placer par rapport à HEMLIBRA.

C'est la raison pour laquelle on était finalement arrivé à mettre un ASMR V, justement parce qu'il manquait des éléments dans le dossier. Par ailleurs, on a bien entendu les experts et les expertes que nous avons eues nous avaient dit qu'elles pensaient que dans la stratégie, en raison de l'intérêt pharmacologique et pharmacocinétique du produit, ce produit serait celui qui serait le plus utilisé. Mais nous n'avions pas de robustesse dans la démonstration.

On avait également discuté la possibilité d'une ISP. Là aussi, il fallait qu'il y ait les deux aspects : une amélioration du parcours de soins, mais aussi une amélioration de la morbi-mortalité. Or, ces deux aspects, notamment l'amélioration de la morbi-mortalité par rapport à ce qui existe, je ne pense pas qu'on l'ait dans les dossiers.

C'est ce qui avait finalement conduit à ce que la très grande majorité des personnes, dans le vote, place et positionne le médicament dans cette situation.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci, Pierre.

M. Le Dr ATTALI, membre de la CT.- Au-delà des critères cliniques, qui sont importants bien sûr, le taux résiduel du facteur VIII est un élément très fort. Le fait d'avoir un taux résiduel aussi élevé, qui laisse entendre qu'on aura une moindre survenue d'évènements de saignement, me paraît un argument qu'on peut prendre en compte. Si j'ai bien compris, la comparaison des taux résiduels est effectuée dans un protocole randomisé, mais je ne suis pas certain de cela. Je considère que le taux résiduel du facteur VIII est un critère fort dans ce cas.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, Matthieu.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- Non me semblait pas que c'était randomisé.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Ce n'était pas randomisé.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- Pour compléter la remarque de Michel, j'ai vu dans les rapports qui nous ont été fournis des mentions de comparaisons indirectes. Justement, il n'y a pas eu de comparaison directe, mais il y a eu une MAIC notamment et une approche plus groupe synthétique en comparant par rapport à des données individuelles. J'aurais bien aimé avoir l'avis de Sylvie qui a mentionné ces études dans son rapport sur le niveau de ces comparaisons.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- D'abord, ils n'ont pas réussi à équilibrer les groupes. C'était d'ailleurs ma principale critique. De plus, il y avait des diminutions drastiques de la taille d'échantillon une fois la pondération faite, ce qui remet en question l'hypothèse de support commun nécessaire à toutes ces méthodes.

La difficulté que nous avons eue, c'est que les comparaisons indirectes supposent en plus que les études incluses sont de bonne qualité. Elles étaient a priori toutes interventionnelles et prospectives, donc ça allait. Je crois surtout que c'était le fait qu'il restait des différences sur des facteurs.

Autant que je me souviens, ils en ont fait plusieurs, car selon la cible, ils en ont présenté quatre. Ce qui m'a gênée, c'est qu'ils définissent une liste de facteurs qui doivent être pris en compte dans ces MAIC non ancrées, c'est-à-dire non seulement les modificateurs d'effets, mais aussi les facteurs pronostiques. Ils ont une liste, mais après, comme ils ne les ont pas tous dans les études publiées, certains ne sont pas pris en compte. Ipso facto, ils violent une hypothèse nécessaire, qui est la prise en compte de tous les facteurs pronostiques et modificateurs d'effets.

C'est ce qui m'avait gênée, ainsi que le fait qu'on sait d'ores et déjà qu'il y a une hypothèse d'indépendance conditionnelle qui n'est pas validée. L'ensemble était, me semble-t-il, relativement critiquable. C'est pour ça que nous n'avions pas retenu le résultat comme des données de niveau de preuve suffisant.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je voudrais faire un commentaire simplement, Pierre. C'est pour nos nouveaux collègues. Il faudrait demander au SEM que systématiquement, si ce n'est pas le cas, la transcription de la première évaluation soit envoyée et soit accessible à tout le monde. Je crois qu'elle l'est quelquefois, il faut qu'on le demande, parce que c'est très important pour se replonger dans la discussion du dossier et pour avoir une bonne continuité par rapport à l'évaluation que nous avons faite au départ.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Effectivement, on les met normalement, si ce n'est pas homogène, on va faire en sorte que cela le soit.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. On va voter sur le maintien ou pas. Il y avait une petite divergence dans le bureau où tout le monde était d'accord pour maintenir l'avis qui était important, V. J'étais plus réservée, je ne sais pas si je le suis toujours, parce que je donnais beaucoup de poids à deux critères importants pour des hémophiles qui sont des maladies chroniques et qui sont très sensibles à tous ces aspects. Mais c'était tout de même la durée de vie qui est objectivement beaucoup plus longue et d'autre part, le fait d'avoir recours à un seul médicament, aussi bien en curatif qu'en préventif. Pour moi, ce sont tout de même deux éléments extrêmement importants. J'étais partisan d'une ASMR IV, mais on va voter. Je passe la main à Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LOZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants, il y a 13 voix pour le maintien de l'avis et 9 voix contre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est donc maintien de l'avis : important V.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Pierre, on avait évoqué la possibilité de valoriser dans la stratégie thérapeutique. Le vote, qui est tout de même équilibré, va plutôt dans ce sens. Ce serait bien qu'effectivement on le fasse apparaître dans la stratégie.

Un intervenant.- C'est prévu.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK.