



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 février 2025

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.

Examen - Post-AMM - Première demande - HYMPAVZI (CT AP-444)

Examen - Inscription - HYMPAVZI 150 mg (marstacimab) (CT-21136)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On passe à HYMPAVZI avec Madame Stieltjes comme experte.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer Madame Stieltjes en situation de conflit d'intérêts.

(Natalie Stieltjes rejoint la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Madame Stieltjes. Merci de nous rejoindre pour l'évaluation de HYMPAVZI, à la fois dans l'accès précoce et dans le droit commun. Le dossier va être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on aura l'intervention de l'association française des hémophiles. Votre intervention est deux rapporteurs en interne. Thierry Facon et Clara Locher.

Un chef de projet pour la HAS.- Vous allez évaluer aujourd'hui la demande d'accès précoce post-AMM et la demande d'inscription de droit commun de la spécialité HYMPAVZI, le marstacimab, 150 milligrammes en solution injectable, en solution préremplie.

Le marstacimab a une nouvelle spécialité dans l'hémophilie, administrée en injection sous-cutanée une fois par semaine à la dose de 150 milligrammes, pouvant être augmentée à 300 milligrammes si le contrôle des événements hémorragiques est insuffisant. Il s'agit d'un anti-TFPI, la première spécialité de cette classe chez les patients sans inhibiteurs. Le laboratoire souhaite son inscription sur liste ville et hôpital, dans l'ensemble de l'indication d'AMM, obtenue en novembre 2024, à savoir : en prophylaxie de routine des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kilogrammes et atteints soit d'hémophilie A sévère ou d'hémophilie B sévère, sans inhibiteur de facteur VIII ou du facteur IX.

Pour la demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM, le laboratoire souhaite cette autorisation d'accès précoce dans une indication restreinte par rapport à l'indication de l'AMM, à savoir : uniquement chez les patients présentant des difficultés d'accès veineux ou lorsque les alternatives ne sont pas envisageables.

Pour le droit commun, le laboratoire revendique un SMR important avec un ISP et une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique en même titre HEMLIBRA pour l'hémophilie A et dans la stratégie thérapeutique pour l'hémophilie B.

Très rapidement, pour les options thérapeutiques en prophylaxie de routine chez les patients sans inhibiteur, dans l'hémophilie A, on retrouve les concentrés de facteur VIII en injection intraveineuse avec plusieurs spécialités disponibles, également, HEMLIBRA, l'emicizumab, l'anticorps monoclonal qui s'administre par injection sous-cutanée hebdomadaire, bimensuelle ou mensuelle. On a également la thérapie génique ROCTAVIAN. Néanmoins, ce produit n'est pas encore disponible malgré l'évaluation de la CT en 2023.

Pour l'hémophilie B, c'est à peu près le même principe. On retrouve les concentrés de facteur IX avec différentes spécialités disponibles en injection intraveineuse. Cette fois-ci, on n'a pas de spécialité en injection sous-cutanée, mais on a également la thérapie génique HEMGENIX, non disponible et évaluée par la CT en 2023.

Concernant les données qui supportent cette demande, on a une étude pivot ainsi que son étude d'extension à long terme. Pour l'étude pivot, on a l'étude BASIS. Il s'agit d'une étude multicentrique, de phase III, comparative versus le traitement intérieur, non randomisée, en ouvert, menée chez les patients avec hémophilie A ou B sévère. Cette étude pouvait inclure des patients avec ou sans inhibiteur. Néanmoins, on a des données disponibles uniquement chez les patients sans inhibiteur. L'étude est toujours en cours chez les patients avec inhibiteur.

Dans la cohorte des patients sans inhibiteur, les patients étaient divisés en deux groupes selon le traitement intérieur. Soit les patients étaient traités préalablement en prophylaxie par les concentrés du facteur VIII ou facteur IX, soit à la demande par ces mêmes concentrés. Cette étude, en réalité, est une comparaison intra-individuelle avant/après, entre deux phases de traitement distinctes. Durant la première phase, qu'on va appeler la phase d'observation de six mois, les patients ont été traités par concentré de facteur VIII ou facteur IX, puis il y avait une deuxième phase, une phase de prophylaxie par marstacimab durant 12 mois, où les patients ont reçu le marstacimab.

Concernant les résultats, les analyses principales ont été menées chez les patients préalablement traités sous prophylaxie par concentré de facteur VIII ou facteur IX. Le critère de jugement principal était le taux de saignement des saignements traités. Il a été démontré une non-infériorité, puis une supériorité sur le critère de jugement principal en faveur du marstacimab, soit une différence de -2,76 sur le TSA des saignements traités.

Concernant les critères de jugement secondaire hiérarchisés, il a été démontré une non-infériorité sur le TSA des saignements spontanés traités, des saignements articulaires traités, des saignements totaux et des saignements articulaires cibles traités. Il y a également une non-infériorité sur le score de la dimension santé physique et le score total du questionnaire Haem-A-QoL.

Concernant les autres résultats considérés comme exploratoires, on note l'analyse menée chez les patients préalablement traités à la demande qui représente 33 patients, avec une diminution des TSA des saignements traités passant de 38 lors de la phase d'observation à 3,18 lors de la phase de prophylaxie par marstacimab avec un ratio de 0,084.

Concernant l'étude d'extension BASIS OLE, il s'agissait d'une étude non comparative, en ouvert menée chez les patients ayant terminé l'étude pivot et souhaitant poursuivre le traitement dans l'étude d'extension.

Pour la disposition des patients, 111 patients ont terminé l'étude BASIS, ce qui représente 86,7 % de ceux inclus dans l'étude pivot. Parmi ces 111 patients, 3 n'avaient pas souhaité poursuivre dans l'étude d'extension et 88 ont été inclus dans l'étude d'extension à la date d'extraction de celle-ci. Pour les 20 patients restants, ils ont été inclus par la suite, post-date

d'extraction, dans l'étude d'extension selon le laboratoire et n'ont donc pas été inclus dans l'analyse.

Pour les résultats sur le taux de saignement annualisé des saignements traités, on a une moyenne de TSA dans l'ensemble des patients analysés de 2,79. Pour les patients préalablement traités en prophylaxie, les TSA sont de 2,27 en moyenne, et pour les patients préalablement traités à la demande : 3,86.

Avant de passer à la partie tolérance, je voulais vous présenter cette analyse certes exploratoire, mais c'est une analyse en sous-groupe qui montre une hétérogénéité de l'efficacité du traitement en fonction du type d'hémophilie. Sur les deux premières colonnes à gauche, on retrouve les résultats des analyses en sous-groupe qui ont été menées chez les patients préalablement traités en prophylaxie conventionnelle par facteurs VIII et facteurs IX. Les deux autres colonnes à droite, chez les patients qui ont préalablement été traités à la demande. Dans les deux premières colonnes à gauche, on retrouve chez les patients atteints d'hémophilie A une diminution du TSA traité entre les deux phases de traitement. On passe de 9,16 à 5,30. Chez les patients atteints d'hémophilie B, on ne retrouve pas cette diminution, mais une augmentation du TSA traité passant de 3,26 lors de la phase d'observation à 4,71.

Cette hétérogénéité dans les résultats en fonction du type d'hémophilie n'est pas retrouvée néanmoins chez les patients qui ont été préalablement traités à la demande, puisque dans les deux cas, hémophilie A ou hémophilie B, on retrouve une diminution des TSA traités passant de 40,57 à 3,61 chez les patients atteints d'hémophilie A, et de 28,67 à 1,61 chez les patients atteints d'hémophilie B. Néanmoins, ces analyses n'ont été menées que sur 33 patients, versus 83 dans l'analyse chez les patients préalablement traités en prophylaxie conventionnelle.

Pour la partie tolérance, le profil de tolérance est apparu satisfaisant. Sur la base des 116 patients sans inhibiteur qui ont reçu au moins une dose du traitement au cours de l'étude pivot de phase III et de sa phase d'extension, les événements indésirables les plus fréquents étaient : les réactions au site d'injection, les céphalées, les hypertensions et prurits. 19,8 % des patients traités par HYMPAVZI ont développé des anticorps anti-médicament au cours des 12 mois de traitement de l'étude pivot et 5,2 % ont développé des anticorps neutralisants. Néanmoins, l'apparition des anticorps était transitoire puisque les anticorps anti-médicament ont disparu chez 95,7 % des patients et aucune trace d'anticorps neutralisants n'a été retrouvée à la fin de l'étude pivot. Il n'a pas été montré de différence d'effet cliniquement significatif sur la sécurité ou l'efficacité du traitement en lien avec les anticorps anti-médicament. Aucun décès n'a été retrouvé au cours du développement clinique du produit, et aucun cas d'événements thromboemboliques, de microangiopathie thrombotique, de CIVD, d'hypersensibilité grave ou systémique, ni d'anaphylaxie au cours des études de phase III.

Concernant les points de discussion, je vais les citer rapidement, mais ils seront détaillés lors de la présentation des différents experts sur ce dossier. On est face à une étude non randomisée, en ouvert, avec un critère de jugement principal en partie subjectif.

Il y a des incertitudes sur la démonstration de l'efficacité du traitement versus la prophylaxie conventionnelle par facteur VIII ou facteur IX. On note les limites des comparaisons avant/après, avec notamment des potentiels biais de sélection. Le fait que le traitement reçu dans le groupe comparateur peut être considéré comme non optimal durant la phase d'observation, avec des TSA retrouvés durant la phase d'observation inhabituellement élevés par rapport aux TSA dans les autres études dans cette pathologie, ou les résultats dans la vraie vie. On retrouve les analyses en sous-groupe qui suggèrent une hétérogénéité de l'effet entre hémophilie A et hémophilie B que je vous ai présenté tout à l'heure. La séquence d'analyse hiérarchisée a été modifiée tardivement avec la suppression du critère de pourcentage de patients avec zéro saignement, ce critère qui initialement était dans la hiérarchie est devenu exploratoire. On a une variabilité de la réponse du traitement avec certains patients qui sont non ou faiblement répondeurs et qui ont nécessité une augmentation de doses. On retrouve également des TSA observés sous HYMPAVZI qui semblent élevés en comparaison à ceux obtenus dans les études de phase III des derniers CCP. Ces TSA observés élevés sont portés notamment par le sous-groupe de patients atteints d'hémophilie A. On note également le faible effectif de patients atteints d'hémophilie B inclus dans l'étude.

Néanmoins, on a des TSA sous HYMPAVZI plus faibles, dont le groupe préalablement traité à la demande, sans différence d'effet suggérée entre Hémophilie A et Hémophilie B, mais avec un effectif plus faible puisqu'uniquement 33 patients ont été analysés.

Il y a également l'absence de données comparatives robustes versus HEMLIBRA dans l'hémophilie A, on n'a pas de données, et une absence de données spécifiques dans la population revendiquée en accès précoce.

Sur ce dossier, nous avons fait appel au docteur Nathalie Stieltjes, hématologue à l'hôpital Cochin, en tant qu'experte externe, et en tant qu'experts internes, le docteur Clara Locher et Thierry Facon, qui ont également expertisé le dossier. Nous avons également l'audition de l'Association française des hémophiles, qui ont souhaité être auditionnés dans le cadre de l'AP.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci au chef de projet. Merci aux trois experts, comme il y en a trois, cela va faire pas mal de temps, si vous pouvez être pas trop longs, cinq minutes chacun, ce serait bien pour qu'il y ait du temps de discussion, parce qu'il y aura pas mal de temps de discussion. On a en plus à discuter le droit commun et l'accès précoce, mais on regroupera évidemment ces deux points. Auparavant on va écouter l'association, si on peut faire rentrer Monsieur Duport, Madame Piétu

(Gaëtan Duport et Geneviève Piétu rejoignent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Madame Piétu, Monsieur Duport. Merci de vous joindre à nous pour l'évaluation du dossier HYMPAVZI. Comme vous l'imaginez, on a beaucoup de choses à dire sur ce dossier, il est important que vous puissiez nous donner votre position, votre vécu sur ce traitement, mais sans excéder cinq minutes, si c'est possible.

M. DUPORT.- Merci de nous accueillir. Je suis accompagné de Geneviève Piétu, nous sommes tous les deux bénévoles à l'Association française des hémophiles. On va vous présenter la

position de l'AFH sur ce dossier marstacimab, puisque c'est un médicament qui est assez particulier pour notre communauté. On vous remercie pour nous accueillir aujourd'hui dans le cadre de cette audition.

Pour vous présenter rapidement les positions de l'AFH sur les médicaments, vous savez, comme beaucoup d'associations, on défend la sécurité des produits de santé, mais pour nous c'est un regard tout particulier eu égard à l'Histoire. Nous avons un plaidoyer qui est sur la question des évaluations rigoureuses et transparentes, notamment sur l'accès aux données pour pouvoir préparer les contributions sur lesquelles on peut répondre.

Un point qui est important à noter, c'est que l'association défend la notion de phénotype sévère et pas la notion de taux biologiques sévères. Aujourd'hui, vous évaluez un médicament dont l'indication est pour un taux biologique sévère. Or, vous en avez sûrement déjà entendu parler, mais dans le cadre des hémophilies, certains hémophiles modérés, avec un taux biologique un peu plus élevé, ont tout de même un phénotype sévère et du coup se retrouvent dans des prescriptions hors AMM.

Pour nous, l'accès à l'innovation doit être réel. C'est très bien d'avoir des évaluations, mais il faut qu'il aille jusqu'à l'accès aux patients. La pression de la décision partagée est extrêmement importante. On entend par innovation thérapeutique, au sens de l'AFH, une vie allégée des fardeaux de la maladie. On entend par fardeau, le fardeau à la fois des saignements, le fardeau des saignements à long terme qui sont des arthropathies au niveau des articulations, le fardeau de la douleur et le fardeau de vivre toute sa vie avec des traitements. On essaie de promouvoir et de défendre l'accès à des traitements dont le taux de facteur de coagulation soit le plus proche possible de la normale.

Vous le savez, en hémophilie A, il y a différents types de traitements avec des traitements qui sont en intraveineux, en prophylaxie, et un traitement qui existe depuis 2020 pour les sans inhibiteurs en sous-cutané. En hémophilie B, à l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement en sous-cutané. Les schémas d'injection sont des schémas d'injection qui vont d'une à quatre fois par semaine dans le cadre des hémophilies A jusqu'à une fois toutes les deux semaines en hémophilie A et B selon certaines formes.

Dans l'avenir, en hémophilie A, en dehors de marstacimab, on attend un facteur VIII qui est super allongé que vous avez vu à la HAS. Vous avez rendu un avis en fin d'année dernière, il devait arriver au cours de 2025 puisqu'il est au CEPS. On attend un second anticorps qui pourrait arriver pour 2026. En hémophilie B, une thérapie génique est actuellement en cours de discussion au Comité économique des produits de santé.

Si on rentre dans le sujet de HYMPAVZI, pour nous, ce médicament est intéressant parce que c'est un médicament qui se présente en sous-cutané avec des stylos auto-injecteurs dans le cadre d'hémophiles qui sont sans inhibiteur. Il n'y a pas d'équivalent à l'heure actuelle pour certains hémophiles.

Par contre, on a de gros doutes par rapport à la question de l'essai pivot de phase III qui est l'essai BASIS. Vous avez peut-être pu le remarquer, dans la démographie des patients recrutés, ce sont des patients qui ont été recrutés notamment en Chine, en Inde, en Turquie avec des

standards de soins qui sont assez différents de standards de soins en France. C'est-à-dire que les patients dans ces pays ont accès à des prophylaxies, soit rarement, soit des prophylaxies à bas niveau qui fait que les résultats cliniques qu'ils obtiennent sont très différents de ce qu'il y a en France.

Sur le taux de saignement annualisé, qui sont des données dont on ne dispose pas hors le RCP de l'Agence européenne du médicament, on peut se rendre compte que ce médicament est très particulier. Sur les médicaments en hémophilie B et en hémophilie A, j'ai repris le critère de jugement principal qui est le taux de saignement annualisé moyen. En hémophilie B, on est entre 1.78 et 3.12, et en hémophilie A, on est entre 0.71 et 2.91. Ce sont des médicaments qui ont été évalués en 2016, 2019 et 2024. C'est ce qu'il y a dans les données disponibles qui sont absolument hors-normes. On a cherché comment qualifier ces résultats, mais on ne comprend pas ces données. Je vous ai expliqué la question qui était compliquée par rapport aux populations de recrutement, mais on a un gros problème par rapport aux résultats obtenus.

Autre point notable, c'est qu'il n'y a pas de sous-population entre l'hémophilie B et l'hémophilie A. On a un peu l'impression qu'on mélange des choux et des carottes dans la même salade.

La question des critères d'accès précoce évidemment se pose. Sur la question de l'absence de traitement approprié. On s'est penché sur la question de la voie d'abord. Certes, en hémophilie B, il n'existe aucune sous-cutanée, il y a donc une absence de traitement approprié dans l'hémophilie B. En hémophilie A, il y a l'émicizumab qui est présent, donc il y a déjà une sous-cutanée. Pour nous, il ne semble pas que ce critère soit rempli dans l'absence de traitement pour l'hémophilie A.

Sur la question de la présomption d'innovation sur le critère de jugement principal du nombre de saignements, on ne peut absolument rien dire.

Pour l'AFH, on a des craintes aujourd'hui sur la question du risque arthropathique sous ce médicament à long terme, puisque s'il fait des saignements aujourd'hui, qu'est-ce qu'il va être sur la longue durée ? Il n'y a absolument aucune data sur la question de la qualité de vie. Il y a une nécessité de faire une collecte de données en vie réelle via le registre FranceCoag, qui est coadministré à la fois par l'Association française des hémophiles et par les professionnels de santé de la filière MHEMO.

La question de la nécessité d'un accompagnement très spécifique pour ce produit est nécessaire dans le sens où, ici, on est avec des patients qui ont un trouble de coagulation et on leur propose un traitement qui inhibe l'anticoagulation. C'est très compliqué à comprendre et il y a un gros travail d'éducation sur l'enjeu et la place de ce traitement.

Enfin, pour tout traitement, il y a une question de décision partagée qui est à mettre en place. Cette décision partagée doit prendre de nombreux critères. Le risque thromboembolique est important à mentionner parce qu'il y a beaucoup d'inconnus pour toutes les thérapies dites de non-remplacement dans le cadre des hémophilies. Il y a aussi d'autres critères que le patient peut définir, comme la douleur, le style de vie, le type d'injection, le nombre de saignements annuels, etc.

Juste pour conclure, l'AFH est favorable pour l'hémophilie B à la question de l'accès précoce sous condition d'une décision partagée, mais franchement, pour l'hémophilie A, on est extrêmement réservé. Évidemment que des études en vie réelle sont nécessaires pour connaître le profil d'efficacité de ce traitement.

Je m'arrête là. Merci beaucoup.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Vous avez fait une présentation parfaitement claire et éclairante. Y a-t-il des questions ou des commentaires de la part de la CT ? Non, votre message est très bien passé. Je ne sais pas si Madame Piétu veut faire un commentaire.

M^{me} PIETU.- Non, parce qu'on l'a co-préparé, je n'ai rien de plus à ajouter.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'ai vu ça sur la première diapositive. Merci beaucoup. C'était très clair. Merci beaucoup et bonne journée. Au revoir.

(Gaëtan Duport et Geneviève Piétu quittent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Madame Stieltjes, c'est à vous.

M^{me} STIELTJES.- Bonjour. Merci de m'avoir invitée à parler de ce médicament. J'arrive après deux orateurs excellents. Entre l'excellente présentation des données cliniques et la très bonne critique, je ne vais faire qu'enfoncer le clou, donc je vais essayer d'aller assez vite.

Je ne vais pas revenir sur ce qu'on nous demandait. Bien sûr que c'est une maladie rare, grave, qui peut avoir des conséquences fonctionnelles et mettre la vie en danger. Le traitement de choix en Europe, tel que recommandé par le PIDS de 2023, c'est la prophylaxie pour tous les hémophiles sévères. Après, se discutent effectivement les hémophiles modérés à phénotype sévère, mais souvent on en arrive à cette extension. En rappelant bien que les patients en prophylaxie peuvent toujours avoir besoin de recourir aux traitements substitutifs par facteurs VIII ou IX lors d'épisodes hémorragiques intercurrents que l'on espère extrêmement rares une fois qu'on est en prophylaxie. C'est bien ça le but. En sachant que ces saignements peuvent se décliner en saignements spontanés qui devraient disparaître sous prophylaxie, en saignements sur articulation qu'on veut éviter au maximum parce que c'est ceux qui génèrent l'arthropathie hémophilique. En saignements provoqués, on peut tout décliner.

Dans l'hémophilie A, cela a été bien exprimé, il y a le traitement intraveineux par facteur VIII qui était encore assez lourd jusqu'à présent, qui va le devenir de moins en moins, surtout depuis l'arrivée d'ALTUVOCT, ce facteur VIII à très longue durée de vie, qui permet au prix d'une injection par semaine de gommer complètement l'hémophilie pendant quatre jours et de maintenir le patient à une hémophilie extrêmement mineure jusqu'à l'injection suivante. Je crois qu'on n'a jamais fait mieux en facteur VIII. Ce schéma est obtenu avec une injection hebdomadaire, ce qui est extrêmement léger, et chez certains patients, on peut même aller à une injection tous les dix jours. Bien sûr le produit est en accès précoce.

Puis, il y a l'emicizumab qui se développe de plus en plus. Je n'ai pas de chiffres en France. Chez nous, il a pris 90 % des prescriptions chez les hémophiles A. Je ne sais même pas, il y aura

peut-être un peu de place pour le facteur VIII à longue durée de vie, mais vraiment le service thérapeutique est bien rempli.

Pour l'hémophilie B, on n'a « que » le facteur IX, mais c'est vrai que les progrès de ces dix dernières années, ce sont les facteurs IX à longue durée de vie. Déjà, le facteur IX avait spontanément une durée de vie plus longue que le VIII. Mais avec les nouveaux facteurs, on peut faire des prophylaxies efficaces avec une injection allant de toutes les une à deux semaines. Là aussi, même si c'est de l'intraveineux, si on en est à deux ou trois injections par mois, on n'est pas dans une torture hebdomadaire.

Ensuite, il y a tous ces traitements qui auraient dû être les comparateurs. Bien sûr, on est un peu déçu que l'emicizumab n'ait pas été un comparateur direct, mais d'abord, il n'y a jamais d'études randomisées dans l'hémophilie entre deux produits. Quand on fait du consécutif, c'est évident. Je pense qu'on aurait eu du mal à convaincre les patients sous emicizumab d'entrer dans l'étude marstacimab. De toute manière, on n'aurait pas réussi à faire ce schéma thérapeutique.

Actuellement, le besoin médical chez les patients sans inhibiteur est en grande partie très bien couvert.

Je ne vais pas redire qu'il y a eu les deux études, l'étude pivot. Ce qui est bizarre, c'est cette immense étude avec 130 patients dans lesquels on mélange tous les A, les B, les avec inhibiteurs, les sans inhibiteurs. Après, on les étudie par catégorie. Cela a démarré en 2020 pour tout le monde, on n'a aucune donnée officielle sur les inhibiteurs. J'aurais aimé en avoir un peu plus peut-être sur la tolérance. Je n'ai pas compris pourquoi ils étaient tellement mis à part. Par exemple, HEMLIBRA avait commencé par les inhibiteurs, ce qui était plus logique.

L'étude d'extension, il y a tout de même un nombre beaucoup plus réduit par rapport à l'étude BASIS. Quelques patients sont sortis des études, soit avant inclusion dans marstacimab, soit entre les deux. On ne sait pas très bien pourquoi. J'ai cru voir pour certains patients sortis pour saignement. Or, saignement, c'est le critère d'efficacité, donc si on sort pour saignement, c'est qu'on sort pour trop de saignement. Cela fait un petit doute sur l'efficacité.

Le laboratoire a aussi joué sur la comparaison indirecte avec HEMLIBRA pour laquelle je vous montrerai une diapositive. Leur conclusion d'équivalence n'est pas très convaincante.

Mes critiques sur les études vont être un peu celles qui ont déjà été présentées. La représentativité de la population étudiée, comme le disait Monsieur Duport et comme cela se voyait dans la première présentation, ce taux de saignement annualisé sous prophylaxie conventionnelle, ce n'est pas du tout ce qu'on a dans la vraie vie et ce n'est pas du tout ce qu'on a dans les essais cliniques habituels. Visiblement, on a des populations qui ne sont pas les nôtres. Pourtant, j'ai bien regardé le détail des doses. Beaucoup de patients avaient des bonnes doses de prophylaxie, mais je me pose plus la question du recrutement de ces patients dans des pays où il n'y a pas tellement de soins. Je me demande si entrer dans un essai clinique, ce n'est pas accéder aux soins. On a donc intérêt à gonfler la partie avant l'introduction. J'ai l'impression qu'il y a des tas de biais à ce niveau pour qu'on ait une population qui soit si mal contrôlée sous prophylaxie dite conventionnelle.

En outre, quand on enlève de l'étude une quinzaine de patients pour qui il y avait mauvaise adhérence à la prophylaxie, la différence de la supériorité de marstacimab n'était plus évidente. Il y avait quelque chose de gênant, c'est que pour le groupe, pendant la période d'observation en prophylaxie, on n'avait pas le droit de modifier le schéma de prophylaxie qui avait été mis à l'initiation. Or, la définition de la prophylaxie en France, c'est qu'on l'adapte au schéma. On a l'impression que ces patients, on les a collés sous prophylaxie pour les mettre dans l'étude après, il ne fallait plus bouger. C'est très gênant : on n'a pas une population qui représente ce qu'on a en France quand on est en prophylaxie optimale.

Le comparateur, c'est ce que je viens de dire. En plus, ce n'est plus le comparateur idéal maintenant qu'on a l'emicizumab. Les comparateurs devraient être emicizumab et ALTUVOCT maintenant. Les résultats, même en ouvert de ces deux médicaments, sont nettement supérieurs à ceux qui sont obtenus avec marstacimab.

La pertinence clinique du critère de jugement, comme toujours, c'est le problème dans l'hémophilie. Le critère de jugement est très subjectif. On n'a pas de mesure, mais encore une fois, tout cela peut se lisser. Si tout le monde réagit pareil, en général, cela donne des résultats comparables dans les études. Sauf que là, effectivement, on est sur des populations très différentes pour lesquelles on ne connaît pas bien la motivation de montrer dans l'étude.

Sur la quantité d'effets observés, cela a été déjà très évoqué. Le taux reste beaucoup trop élevé. Le très bon schéma donné par Monsieur Duport le montrait bien. C'est beaucoup trop élevé sous marstacimab qui est censé donner une bonne prophylaxie. La quantité d'effets observés, même s'ils montrent une réduction de 30%, ce qu'on obtient comme effet n'est pas du tout satisfaisant.

Il y a toute l'histoire de l'augmentation de doses en cours de route. Chez beaucoup d'hémophiles B, en majorité 6 sur 19, ils disent qu'en augmentant la dose, après, cela allait beaucoup mieux. On est sur des sous-périodes de sous-parties de patients, tout cela n'est pas analysé. Je trouve que cela reste très suspect. Peut-être qu'effectivement, dans l'hémophilie B, pour une raison que j'ignore, la dose de 150 milligrammes est plus souvent insuffisante que dans l'hémophilie A, où déjà, elle ne paraît pas géniale.

La comparaison, je vous l'ai dit, était très douteuse.

Sur la tolérance, certes, il n'y a pas de signal majeur thromboembolique qui est la chose qu'on craint avec un médicament qui a pour cible un inhibiteur physiologique de la coagulation. Mais encore une fois, on est sur une population d'études qui a été bien sélectionnée. Il ne fallait pas que les patients soient connus pour avoir des antécédents de thrombotique, on est d'accord, donc on n'a pas mis de coronariens. Je pense qu'ils ont hésité à mettre des patients un peu âgés. Osera-t-on le mettre à n'importe quel patient dont le risque thrombotique peut apparaître avec le temps, comme la coronaropathie qu'on dépiste de plus en plus souvent chez nos patients adultes ?

Juste quelques graphiques que j'ai repris dans le dossier pour appuyer un peu les remarques qui ont été faites. Vous voyez, ce graphique n'est pas du tout convaincant : il met en abscisse le taux de saignement annualisé traité sous prophylaxie conventionnelle et en ordonnée sous

le traitement à l'étude. Franchement, quand on voit ça, on voit déjà que sous prophylaxie, certains saignaient plus de 50 fois, c'est ahurissant. Puis tout de même, vous voyez que même avec ce traitement qui est censé tout contrôler, on n'a jamais vu ça, des gens qui continuent à saigner 10, 20, 30 fois. À gauche, même, on voit des patients qui ne saignaient pas sous prophylaxie bien conduite et qui saignent jusqu'à 10, 20 fois une fois qu'ils sont mis sous le traitement à l'étude. Non seulement ces différences ne sont pas convaincantes, mais l'hétérogénéité de réponse est absolument incroyable.

Ensuite, c'était pour documenter cette manière de présenter la supériorité. On est tout de même étonné, effectivement, sur la troisième ligne hémophilie B et la dernière ligne hémophilie B adulte, il n'y a pas de supériorité, il y a peut-être même une infériorité. Pour les autres, je n'en reviens pas que ce soit si magnifique, mais avec tout de même de grands intervalles. Comme disait Monsieur Duport, je crois qu'on est tout de même très étonné par ce brassage de résultats qui irait en faveur du médicament, mais qui est surprenant à tous les niveaux.

Là, c'est la comparaison qui a été faite avec la publication des données de HAVEN 3, qui était l'étude pivot pour emicizumab, qui serait le comparateur idéal. Je ne regarde que la dernière partie, les saignements traités annualisés, puisque les autres sont des critères secondaires. J'avoue que je ne comprends pas bien BASIS naïve, BASIS STC, mais ce que je vois, c'est que le TSA est à 5,21 pour le marstacimab et il est à 1,6 pour emicizumab. Je ne comprends pas qu'ils concluent à une équivalence. Le nombre de patients avec zéro saignement, autour de 40 % pour le nouveau médicament, plutôt 60 % pour l'emicizumab. Cela ne fait pas vraiment conclure à une équivalence, si ce n'est sur un nombre réduit de patients qui ont été sélectionnés, je ne sais pas trop comment. Ils ont pris les patients de HAVEN 3 qui étaient en prophylaxie antérieure par facteur VIII avant d'entrer dans l'étude.

Ici, vous avez le gros de mes remarques qui ne viennent qu'appuyer celles qui ont été faites précédemment.

Si on en arrive à la conclusion, l'apport thérapeutique du médicament, d'ailleurs, tout au long du dossier, ils insistent beaucoup sur le fait qu'ils ont un stylo magique. C'est merveilleux, mais l'emicizumab, c'est un petit flacon, on met un petit gadget et on aspire le liquide. Franchement, ça prend deux secondes, ce n'est pas le problème. Ils ont même fait une étude en Amérique pour demander aux gens s'ils préféreraient une sous-cutanée plutôt que deux injections mensuelles IV. Ils veulent trop insister, ce n'est pas le système qui change tellement les choses.

L'impact sur la morbi-mortalité, je voudrais être sûre qu'il y en aura réellement un, parce que quand je vois ces résultats hétérogènes, je ne suis pas du tout persuadée que ce n'est pas une perte de chance. Pour moi, ce serait une perte de chance de passer quelqu'un d'emicizumab à marstacimab. Je ne crois pas que ce serait le laisser sous une équivalence pour simplifier sa vie avec un stylo.

La meilleure adhérence au traitement, oui, sous réserve qu'il n'y ait pas trop de saignement et nécessité d'injections intraveineuses complémentaires.

L'impact sur la qualité de vie, j'ai du mal à le juger. Bien sûr, ils montrent que ce n'est pas si mal. Il y a tout de même quelque chose d'étonnant dans cette étude, c'est qu'ils font des questionnaires de qualité de vie à T0, après six mois de prophylaxie conventionnelle, à T0 du deuxième traitement et à 12 mois. Déjà, T0 du deuxième et T6 du premier, c'est la même chose. Mais à chaque fois, ils montrent une progression, normalement, cela ne devrait pas changer entre le T0 et le T6 mois. Je ne sais pas ce que signifient ces petites modifications de quelques points. Apparemment, elles ne sont pas significatives, cela me rassure. Encore une fois, dans des pays où si on n'est pas en essai clinique, on n'a quasiment pas de soins, je peux comprendre que les gens sont plus heureux d'avoir un traitement, quel qu'il soit.

Ensuite, la place du médicament. Vu ce qu'on a déjà actuellement, qui est assez merveilleux depuis quelques années, j'ai du mal à voir la place de ce médicament. Dans une cohorte de 150 patients, je n'ai aucun patient ou peut-être un hémophile B qu'on perfuse toutes les semaines et qui n'a pas un bon abord veineux, mais j'ai peur que de le voir revenir en urgence sans arrêt pour des hémarthroses sous prophylaxie par marstacimab. Pour la population cible, il resterait les hémophiles A, les exceptionnels ne répondant pas à HEMLIBRA, il y en a 1 sur 400 qui développe une immunisation et qui devient réfractaire au traitement, et qui auraient un accès veineux tellement épouvantable que même ALTUVOCT avec une injection tous les sept à dix jours ne serait pas tolérable, une injection qui permet de normaliser quasiment l'hémophilie à vie. Je ne sais pas si ces patients existent, surtout qu'on n'est pas chez les enfants. Chez les enfants, on peut avoir beaucoup plus souvent ce problème, mais là, on est sur des plus de 12 ans.

Dans l'hémophilie B, on aurait peut-être un peu plus souvent ce problème d'accès veineux puisqu'il n'y a pas l'alternative sous-cutanée, mais la durée de vie du facteur IX est encore plus longue que celle du VIII, donc on s'en sort facilement. Même si deux ou trois injections par mois doivent être faites à l'hôpital, on peut s'en sortir.

Je ne suis pas très positive mais personne n'avait l'air de l'être avant moi, donc ça me rassure. Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup. Thierry, c'est à toi.

M. Le Dr FACON, membre de la CT. - Je n'ai pas de diapositive, mais j'ai eu raison parce que beaucoup de choses ont été dites. L'évaluation est intéressante parce qu'il y a d'une part le docteur Stieltjes qui connaît parfaitement ces malades. Je suis un hématologue généraliste et l'association de patients a fait une belle présentation. On va voir la méthodologie après. Beaucoup des remarques que j'ai faites dans mon rapport ont déjà été citées.

J'avais fait deux remarques préliminaires dans mon rapport. La première, qui ne vaut pas forcément pour la discussion d'aujourd'hui, encore que, mais qui pourrait valoir pour des discussions à venir, c'est que le besoin médical n'est tout de même pas couvert exactement de la même façon dans l'hémophilie A et dans l'hémophilie B. Ne serait-ce que quand on prend dans le dossier d'aujourd'hui, l'emicizumab existe, il modifie donc l'offre thérapeutique de façon significative. Le jugement qu'on peut avoir dans ce dossier sur l'hémophilie A versus l'hémophilie B n'est pas forcément exactement le même.

L'autre point général, c'est la disponibilité depuis 2020 de l'emicizumab, dont j'avais bien compris que c'était une avancée thérapeutique importante. Les TSA saignement traité dans les essais d'emicizumab, les essais HAVEN, il y en a toute une série, sont plutôt de l'ordre de 1 à 1,5, c'est-à-dire nettement inférieurs aux TSA saignement traité qu'on observe dans l'étude BASIS. De l'emicizumab, le demandeur de la compagnie produit à la fin cette comparaison indirecte qui, Clara en discutera, me paraît toujours un élément extrêmement fragile. Elle avance aussi, j'avais un peu du mal à en juger, mais le Docteur Stieltjes a présumé des choses, la notion de stylo prérempli par rapport à un emicizumab qui ne serait pas si facile à utiliser. Cela ne s'avère pas forcément extrêmement pertinent.

Sur l'étude BASIS, les remarques que j'avais faites ont déjà été faites. Je vais faire très vite. Les TSA de saignement traité sont élevés, voire très élevés, bien au-delà de la réalité des patients Français. L'étude BASIS, au minimum, c'est une étude qui ne correspond pas à la réalité des patients français. Si on va même un peu au-delà, elle est extrêmement fragile. Elle présente des résultats qui ne sont jamais retrouvés. Son intégrité elle-même devient un sujet. Comment ces patients ont été recrutés, etc. C'est au minimum non transposable, voire pire que ça.

J'avais aussi pointé que dans la partie prophylaxie, et la remarque a été faite, il y avait cette notion que les patients sous prophylaxie devaient avoir un traitement stable. Cela m'avait tout de même beaucoup étonné, parce que l'un des intérêts de la prophylaxie bien faite, c'est de pouvoir se dire, mais ça le docteur Stieltjes le sait mieux que nous, qu'un patient peut avoir un régime de prophylaxie qui se modifie justement pour que ce patient ne saigne pas, fasse le moins de micro-saignements, le moins d'hémarthroses. Or, le fait d'avoir une prophylaxie supposée stable exposait plutôt les gens à saigner plus qu'à saigner moins. Je trouvais que c'était un peu curieux.

L'étude a la fragilité d'avoir peu d'adolescents, il n'y a pas d'enfants, et il y a peu d'adolescents, 18 en tout. Il y a peu d'hémophiles B. C'est un peu attendu dans les études d'hémophilie. Il y a cinq fois moins d'hémophiles B que d'hémophiles A. Il y a 19 patients hémophiles B, et quand on va chercher les adolescents hémophiles B, on tombe sur 5 adolescents. Il semble bien que les 5, ou au moins 4 d'entre eux viennent du même centre, ce qui est une autre particularité. On pourrait penser que dans l'hémophilie B, le besoin est moins couvert, mais l'évaluation est rendue particulièrement difficile parce qu'il y a peu de malades. Il y a très peu d'adolescents hémophiles B, et encore une fois, il y a finalement des taux de saignement qui sont plutôt élevés.

J'avais aussi noté, cela m'avait intrigué, et la compagnie ne s'en explique pas vraiment, que l'augmentation de doses de 150 à 300, c'était 5 sur 65 hémophiles A contre 6 sur 18 hémophiles B. Cela faisait une différence tout de même. Je n'ai pas d'explication, mais cela dit, on ne nous en donne pas non plus. On peut presque se demander : si ce médicament a une place, la posologie pourrait-elle être différente dans l'hémophilie A ou dans l'hémophilie B ? Je ne sais pas, mais je n'ai pas trouvé d'explication dans ce dossier à ces variations de posologie.

Voilà en gros ce que j'avais pensé de tout cela. Je vais presque finir par une question pour le docteur Stieltjes. Quand on réfléchit aux besoins, jusqu'à quel point les patients hémophiles français ont besoin de ce médicament ? Dans l'hémophilie A, on lui voit très peu de place, ou

pratiquement pas de place. Il faudrait supposer que l'on n'arrive pas à conduire chez ces patients une prophylaxie par le facteur VIII qui soit correcte, et que ces patients ne fassent pas bien sous emicizumab. À l'arrivée, je ne sais pas combien cela fait de patients, mais je comprends que cela doit faire extrêmement peu de patients.

J'avais comme impression, comme étant un médecin ne suivant pas d'hémophiles, qu'on pouvait en avoir un peu plus besoin dans l'hémophilie B, puisqu'il n'y a pas l'équivalent de l'emicizumab sous-cutané. J'avais abouti à l'idée que si jamais on pouvait trouver une petite place à ce médicament chez des patients hémophiles français, cela pourrait être chez des patients hémophiles B qui ne feraient pas bien avec une prophylaxie bien conduite par le facteur IX, menée par un médecin expert et qui connaît bien cette maladie. Ou ça pourrait être des patients pour lesquels les injections intraveineuses de facteur IX seraient très difficiles à tolérer sur le long cours. Mais le docteur Stieltjes répondra mieux que moi à la question. Je pense que cette population de patients est une population très minime.

C'était un dossier pas simple duquel je conclurai que finalement, on ne voit pas vraiment la place de ce médicament en première ligne de traitement de l'hémophilie. On pourrait éventuellement lui accorder une place dans une ligne suivante chez des patients qui ne feraient pas suffisamment bien avec les traitements disponibles. Mais la question est de savoir si ces malades existent.

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

M^{me} Le Dr LOCHER, membre de la CT. - Comme cela a été dit, c'est présenté par le laboratoire comme un *cross-over* à séquence unique, mais c'est juste une étude avant/après. Même s'il y a une comparaison intra-individuelle dans les essais avant/après, cela n'a absolument pas le même niveau de preuve qu'un essai en *cross-over*, pour lequel c'est la séquence qui est hiérarchisée de manière à gommer un éventuel effet entre les deux périodes.

Je sais qu'on n'est pas là pour discuter ce qu'il aurait fallu faire, mais je ne comprends pas qu'avec une population cible française de 1 500 patients, on ne puisse pas faire un essai clinique contrôlé randomisé. Mais je ferme la parenthèse.

Le deuxième problème sur le design, c'est une étude en ouvert avec un critère qui sont les taux de saignements annualisés, pour lequel, pour moi, il y a une part importante de subjectivité, à la fois pour la détection du saignement, mais également pour la décision de le traiter. Évidemment, à partir du moment où on est conscient de ce biais, on a un risque que l'estimation de la taille d'effet soit biaisée par une autosuggestion ou par une hétérosuggestion.

C'est un essai basket finalement, puisqu'on a réuni deux types d'hémophilie : l'hémophilie A et l'hémophilie B. C'était plutôt légitime étant donné le mécanisme d'action, mais cela nécessite tout de même de vérifier l'hypothèse d'homogénéité entre les effets de traitement. Comme cela a déjà été démontré, c'est une hypothèse qui est remise en cause.

Le principal problème qu'on a, et cela a déjà été soulevé plusieurs fois, mais pour moi, c'est vraiment important d'appuyer là-dessus, c'est : peut-on vraiment considérer la phase

d'observation comme une phase vraiment loyale ? Je vous ai mis une petite impression écran ici qui signifie bien qu'effectivement, il ne fallait pas adapter le traitement.

Si je peux vous permettre une métaphore qui n'est peut-être pas parfaite, mais si je cours un semi-marathon contre un champion du monde et que je vais lui attacher les deux jambes et que je finis en même temps que lui, dire que j'ai le même niveau que ce champion du monde, cela ne paraît pas adapté. Là, on a tout de même l'impression qu'on a attaché les deux jambes du traitement prophylactique de manière à ce qu'il ne puisse pas être utilisé dans les conditions optimales.

Ensuite, sur la conduite de l'étude aussi, il y a quelque chose qui m'a beaucoup gênée, c'est l'amendement 7 qui est intervenu au moment où 99 % des patients avaient commencé la phase de traitement, donc ils avaient déjà été tous observés. Dans une étude en ouvert, retirer un critère du jugement, certes, qui est un critère secondaire hiérarchisé de la séquence hiérarchisée, cela pose tout de même un problème quant à l'intégrité des données. Pourtant, c'est un critère qui est parfaitement pertinent, puisque c'était le pourcentage de patients avec absolument aucun saignement pendant les périodes d'observation.

Malheureusement, ce critère, s'il avait été étudié, aurait probablement été non significatif parce qu'il n'y a pas de différence entre les patients sans saignement pendant la phase d'observation et les patients sans saignement pendant la phase de traitement actif. Il y a 40 % pendant la phase d'observation versus 35 % pendant la phase de traitement actif. Finalement, quand on regarde sur cette répartition des patients qui ont eu pendant la phase d'observation et pendant la phase de traitement très peu de saignements, on ne voit absolument pas de différence. La différence se retrouve essentiellement sur les patients qui ont eu énormément de saignements, ce qui finalement, lorsque la prophylaxie est très bien conduite, est plutôt pas attendu, si j'ai bien compris. Cela a déjà été montré. On voit qu'il y a une très grosse variabilité individuelle entre les différentes périodes d'observation, soit la période d'observation, soit la période de traitement actif. On retrouve des patients qui sont non répondeurs ou très peu répondeurs au traitement à l'étude.

Ce qui a été soulevé par l'association de patients et par les deux experts précédents, le taux de saignements annualisés anormalement élevé a tenté d'être expliqué par le laboratoire par le fait qu'une partie des patients étaient non observants, et que quand ils retirent ces patients non-observants, on voit que la différence entre la prophylaxie et marstacimab n'a pas l'air flagrante.

Autre problème, comme je l'ai dit, c'est un essai de basket. Derrière, il y a des hypothèses pour lesquelles on va avoir une absence d'hétérogénéité de l'effet traitement. Même si le laboratoire n'a pas fourni de test d'interaction, à partir du moment où l'intervalle de confiance ne comprend pas l'estimation ponctuelle de l'autre sous-groupe, il y a fort à parier que le test d'interaction serait significatif, ce qui remet, a minima, en cause l'effet moyen observé dans les deux populations Hémophilie A et Hémophilie B.

Si je résume, c'est un peu toute la liste des biais que j'ai identifiés. On pourrait passer des heures à discuter de tout ce qui ne va pas, mais je pense que vous en avez assez entendu. Je n'ai pas parlé des comparaisons indirectes, mais partant du principe que l'essai n'était déjà

pas bien conduit, pour moi, il n'est pas légitime derrière d'aller chercher à faire des comparaisons indirectes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je reste un peu sur ma faim de vous trois, sur deux points. Finalement, la différence A et B ? On a tout de même l'impression que s'il y a une place, c'est plutôt dans la B, dans la A, j'ai compris votre point de vue, mais j'aimerais bien que vous puissiez revenir dessus.

L'autre point, faites-vous une différence dans l'évaluation de l'accès précoce et du droit commun, qui sont tout de même fondamentalement différents ? Si vous pouvez vous prononcer un peu là-dessus, ce serait bien.

M^{me} Le Dr LOCHER, membre de la CT.- Pour l'accès précoce, je rappelle qu'il y a une restriction d'indication de manière à ce que ce soit uniquement pour les patients qui présentent des difficultés d'accès veineux ou lorsque les alternatives veineuses ne sont pas envisageables, pour lesquels on a zéro donnée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est sûr qu'ils ont ciblé les réseaux dont on a besoin, mais pour lesquels il n'y a pas de données, je suis d'accord. Madame Stieltjes, peut-être sur ces deux questions ?

M^{me} STIELTJES.- Oui, il y aurait de la place, même pour des patients qui ne supportent plus, à 50 ans, de se faire des injections intraveineuses, parce que personne n'est vraiment bloqué pour les faire. Encore qu'à 50 ans, souvent, ils ne rechignent pas et c'est bien mieux qu'autrefois. Le problème des accès veineux, c'est tout de même essentiellement les enfants, donc on n'est pas du tout dans ce cas de figure.

Il y a une chose qui me tracasse plus chez les adultes, c'est le risque thrombotique, parce que le fait qu'il n'y ait eu aucun effet indésirable, ça ne me rassure pas du tout. Par exemple, vous voyez dans les recommandations, avant une chirurgie, il faut arrêter le traitement six à sept jours avant. Mais le type qui arrive avec une péritonite, que fait-on ? Là, le risque thrombotique doit exister. Ou si d'un seul coup les gens sont en période inflammatoire, oui, ils peuvent avoir un Covid, je ne sais pas quoi, là, on doit les traiter selon les recommandations de bonnes pratiques. Cela veut dire quoi ? Mettre des thromboprophylaxies, ce n'est pas dit. Il y a des cas de situations qui seront très critiques où on peut discuter d'arrêter le traitement, de le reprendre. On offre une prophylaxie pour éviter aux gens de se piquer en intraveineux, qui sera vraiment le contraire de l'espèce de routine de la prophylaxie où quand vous la faites bien, tout va bien. Il y a les gros doutes sur l'efficacité et un doute, certes encore théorique, mais sur le risque thrombotique.

Ça ne me donne vraiment pas envie. Si un patient me suppliait, j'ai bien peur qu'au bout de trois mois, il me dise : j'aimais encore mieux me piquer. Cela vaut-il le coup de mettre un accès précoce pour en arriver à payer une fortune un produit qui ira à la poubelle ? C'est mon avis.

M^{me} Le Dr LOCHER, membre de la CT.- Je rajoute que sur les risques, on n'a qu'une centaine de patients dont on a les données. Avant d'identifier un surrisque important, on a très peu de patients tout de même.

M^{me} STIELTJES.- Ils ont été très sélectionnés. Je ne pense pas que l'on ait pris des patients à risque artériel suspecté.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Pierre, pour répondre à ta question, étant un non-spécialiste de l'hémophilie, j'ai fait un peu comme tu sembles vouloir faire. J'ai cherché un endroit où je me disais cela ne pourrait-il pas rendre service ? D'ailleurs, c'est écrit dans le rapport que j'ai rendu, mais je me rends compte en écoutant Madame Stieltjes que mon propos n'était probablement pas pertinent. J'avais dit : si on considère un patient hémophile B qui ne peut pas recevoir d'emicizumab par définition, et qui, avec une prophylaxie de facteur IX, bien faite par un médecin expert, ne fait pas bien avec cette prophylaxie, pour quoi ne pas lui donner accès à ce médicament ? Le problème, c'est que ces patients ne semblent pas beaucoup exister, ce d'autant que le facteur IX s'injecte avec plus d'espace que le facteur VIII. En plus, il y a ce diagramme qui dit que des gens ne saignent pas avec des facteurs de coagulation et qui vont saigner avec le médicament à l'étude. C'est comme si on dit qu'un patient en aurait assez de recevoir du facteur IX intraveineux et on lâcherait un peu la proie pour l'ombre, on lui donnerait un médicament qui finalement pourrait faire moins bien et qui poserait plus de difficultés en cas de complication, etc. J'avais cherché aussi un tout petit endroit où ça puisse se loger, mais je n'ai pas l'impression qu'il existe vraiment.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord, mais je voulais vous l'entendre dire, mais c'est mon avis aussi. Y a-t-il des questions, des commentaires par ailleurs ?

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- J'avais juste un point. Clara a mentionné l'observance, c'est un point assez étonnant parce que dans l'EPAR, dans ce chapitre qui n'est pas très long, qui est sur les incertitudes d'efficacité, les limites de l'étude, il est marqué que ces mauvais résultats de TSA saignement traité pourraient être liés à une mauvaise observance. Mais quand on va chercher le *clinical study report*, on nous explique que la *compliance* est très bonne. Ces deux points semblent en contradiction l'un avec l'autre.

M^{me} STIELTJES.- Si je peux me permettre, il n'y avait pas qu'un problème de *compliance*. Par exemple, j'ai vu un chinois qui a reçu, je crois, six unités kilo deux fois par semaine. Il pouvait être super compliant, mais c'est une prophylaxie misérable, qu'il n'avait pas le droit d'augmenter. Il rentrait dans la catégorie 100 % de *compliance*, mais vraiment, cette manière d'évaluer n'avait pas de sens.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Il n'y a pas d'autres questions ou commentaires ? Dans ce cas, Madame Stieltjes, on vous remercie beaucoup pour votre présentation et vos échanges avec nous. Merci. Bonne fin de journée.

(Natalie Stieltjes quitte la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des commentaires, après cet échange assez clair avec tout le monde ? C'est vrai que l'association de patients a laissé une porte ouverte au facteur IX, mais vos réponses sont...

M^{me} Le Dr LOCHER, membre de la CT.- Elle n'était pas grand ouverte.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- S'il y a une perte de chance, ce n'est pas terrible.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- On discute de très peu de patients, mais on pourrait dire que si une prophylaxie par facteur IX ne fonctionne pas bien, après tout, le risque de changer au profit de ce médicament pourrait être repris ou cela pourrait se discuter. Mais si on fait la modification parce que le patient ne souhaite pas ou trouve qu'il est pénible de poursuivre la prophylaxie, on laisse tomber une prophylaxie efficace, mais qu'il ne souhaite pas poursuivre, on tombe sur un médicament qui pourrait être moins efficace parfois, dans cette hypothèse on crée du préjudice.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est clair. Je suis d'accord. Le Bureau était sur cette lignée, c'est-à-dire qu'il était en faveur d'un refus d'AP et s'interrogeait même sur un SMRI.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Oui, j'allais dire que c'est la question du SMRI. Le fait que ce soit de l'ASMR V ou du refus d'AP, c'est presque la question du service médical rendu qui se pose. J'avais eu l'idée plutôt claire sur l'ASMR, assez vite, à la lecture du dossier, mais après, on s'interroge sur le fait que ce médicament ait un service médical rendu important, ou modéré, ou faible, ou insuffisant, tout de même.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est ce qu'on a discuté aussi au Bureau, mais personnellement, c'est une discussion qu'on devait avoir.

M^{me} Le Dr LOCHER, membre de la CT.- Les données sont de trop mauvaise qualité.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Oui, c'est ça, les données sont de mauvaise qualité.

M^{me} Le Dr LOCHER, membre de la CT.- On est là pour avoir des certitudes. Ils ont une obligation de résultats. Il y a trop de choses qui ne vont pas.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- C'est pire que non transposable. Je pense que les données sont de mauvaise qualité. Quand on est sympa, on dit non transposable, mais ce n'est même plus ça.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Dès le schéma de l'étude.

M^{me} Le Dr LOCHER, membre de la CT.- La question posée n'est pas la bonne.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Vous n'en avez pas parlé, mais ils avaient choisi une hypothèse de non-infériorité, qui est tout de même étonnante dans ce type d'étude.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Dans les critères du SMRI de la doctrine, il y a la démonstration d'efficacité dans une population particulière sélectionnée dont la transposabilité à la population de patients à traiter en France n'est pas assurée. Il y a encore le cumul de plusieurs biais méthodologiques entraînant une incertitude importante sur l'efficacité réelle du traitement pour les patients.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- On y est.

M^{me} Le Dr LOCHER, membre de la CT.- Ça coche les deux cases.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je propose qu'on vote. Dans l'ordre, on va commencer par droit commun et l'accès précoce ensuite. Vous vous prononcez sur SMR, ASMR, ISP et accès précoce. Vous êtes d'accord, Thierry et Clara, qu'on ne sépare pas A et B ?

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Oui, je l'avais évoqué, mais pour un jour où ça pourrait se poser. Mais on ne va pas se séparer là parce qu'on atterrit sur la même chose, de toute façon, je crois.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tout le monde est d'accord avec ça ? Si quelqu'un s'y oppose, qu'il lève la main. On peut voter là-dessus, Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Concernant le droit commun, vous étiez 20 et il y a eu à l'unanimité SMR insuffisant.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Concernant l'accès précoce, vous avez voté pour le critère maladie grave, rare ou invalidante à l'unanimité pour le oui. Concernant le critère traitement approprié, 19 non, 2 oui. Pour les deux derniers critères, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée et la présence d'innovation à l'unanimité non. C'est un avis défavorable pour cet accès précoce.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je crois que nous avons terminé.