



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 mai 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.

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

M. Le Pr COCHAT, Président.- On peut peut-être faire rentrer le laboratoire, Stéphanie.

(Sandrine Belaroché, Docteur Meriem Kessouri, Yves Brault, Docteur Laurent Frenzel rejoignent la séance)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- J'ai fait rentrer tout le monde et sur ce dossier, il n'y a pas de débat.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, messieurs, dames de Pfizer. Désolé pour ce petit retard qu'on vous a imposé et merci de nous rejoindre pour l'audition concernant HYMPAVZI. Le dossier va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes de présentation et 10 minutes de discussion précises avec la CT. Je mettrai un chronomètre.

Un chef de projet pour la HAS.- Nous recevons aujourd'hui en audition le laboratoire Pfizer concernant leur spécialité HYMPAVZI, le marstacimab, en 150 milligrammes, en solution injectable en stylo prérempli, suite à leur demande d'inscription sur les listes collectivité et sécurité sociale.

HYMPAVZI, marstacimab, est une nouvelle spécialité, un anti-TFPI, qui est le premier de cette classe chez les patients sans inhibiteur dans l'hémophilie A et l'hémophilie B. C'est une spécialité qui a obtenu une AMM via une procédure centralisée en novembre 2024 dans l'indication suivante : HYMPAVZI est indiqué en prophylaxie de routine des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kilogrammes et atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteur de facteur VIII, ou d'hémophilie B sévère sans inhibiteur de facteur IX.

À noter que lors de la décision du 6 mars 2025, le Collège a voté pour un refus d'AP post-AMM dans une demande d'AP post-AMM dans un périmètre restreint par rapport à l'indication de l'AMM, uniquement chez les patients qui présentent des difficultés d'accès veineux ou lorsque les alternatives ne sont pas envisageables.

Concernant les revendications initiales du laboratoire, il avait revendiqué un SMR important avec un ISP et une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique pour l'hémophilie A et B.

Dans le projet d'avis adopté par la Commission en octobre 2024, la Commission avait conclu que HYMPAVZI n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique de l'hémophilie A et B sévère sans inhibiteur, et avec un SMR insuffisant, étant donné notamment des données cliniques disponibles aussi bien dans l'hémophilie A que l'hémophilie B qui ne permettaient pas d'évaluer de façon robuste l'intérêt du produit en prophylaxie ; notamment en comparaison à une prophylaxie conduite avec les alternatives disponibles ; avec des incertitudes quant à son efficacité qui ne permettaient pas d'exclure une efficacité moindre que celle des alternatives, étant donné également des incertitudes quant aux risques thrombotiques en lien avec son mécanisme d'action dans un contexte où on disposait à ce jour d'un faible recul d'utilisation sur un nombre limité de patients ; enfin étant donné

l'absence de données qui démontraient un impact de la spécialité sur le parcours de soins ou de vie du patient notamment par rapport à HEMLIBRA dans l'hémophilie A, et aux concentrés de facteurs IX à demi-vie prolongée dans l'hémophilie B.

Plus précisément, je vais vous rappeler les principaux points de discussion qui ont conduit à cette décision. Tout d'abord, concernant l'étude pivot qui nous avait été fournie dans le cadre de ce dossier, il s'agissait d'une étude non randomisée, en ouvert, avec comme critère de jugement principal qui était en partie subjectif. Il a été reporté un certain nombre d'incertitudes sur la démonstration de son efficacité versus la prophylaxie conventionnelle par facteurs VIII ou facteurs IX. Le type de comparaison qui avait été effectué dans l'étude, c'est une comparaison avant/après peu robuste, avec des potentiels biais de sélection. Le traitement comparateur était probablement non optimal, avec des taux de saignement inhabituellement élevés et avec des fréquences d'administration qui devaient rester stables tout au cours du traitement par le traitement comparateur.

À noter également que la séquence d'analyse hiérarchisée a été modifiée tardivement et plus précisément, il y a eu une suppression d'un critère de jugement dans la hiérarchie. Une suppression qui est arrivée lorsque 99 % des patients qui avaient été analysés étaient inclus dans l'étude, et lorsque la majorité était déjà passée dans la période de traitement par HYMPAVZI.

On note également une grande variabilité de la réponse à HYMPAVZI avec certains patients non ou faiblement répondeurs, des taux de saignement qui semblent élevés en comparaison à ceux observés dans les études de phase III des derniers CCP. Ce taux de saignement élevé était porté notamment par le sous-groupe d'hémophilie A.

Les résultats des analyses en sous-groupe suggèrent également une hétérogénéité de l'effet entre hémophilie A et hémophilie B, avec une suggestion de moindre efficacité que le traitement du facteur IX dans les patients atteints d'hémophilie B, également le faible effectif dans la population de hémophilie B qui compte un nombre de 18 patients lors de la comparaison.

Pour l'hémophilie A, on n'a pas de données comparatives robustes versus HEMLIBRA, et également d'un point de vue tolérance des incertitudes quant aux risques thrombotiques en lien avec son mécanisme d'action dans un contexte où l'on dispose à ce jour d'un faible recul d'utilisation sur un nombre limité de patients.

Je vais laisser la parole au laboratoire.

M^{me} BENAROCHE.- Merci à tous les membres de la Commission de la transparence. Merci également Monsieur pour le rappel du contexte. Je suis directrice de l'accès au marché, je suis accompagnée par le Docteur Meriem Kessouri, responsable du département médical en hémophilie, par Yves Brault, directeur du département statistique, et par le Docteur Laurent Frenzel, hématologue à l'hôpital Necker.

Je ne vais pas revenir sur le projet d'avis. Dans ce projet d'avis, la Commission de la transparence a octroyé pour HYMPAVZI un SMR insuffisant dans l'ensemble de son indication d'AMM. Prenant en compte ce projet d'avis, mais aussi la transcription des débats de la Commission, et avec la réelle volonté de mettre à disposition une nouvelle alternative thérapeutique pour les patients hémophiles, nous sollicitons pour cette audition un périmètre de remboursement différent de celui initialement demandé. Nous sollicitons un SMR modéré chez les patients atteints d'hémophilie B sévère, étant donné le besoin médical mal couvert, ainsi que chez les patients atteints d'hémophilie A sévère, uniquement en dernier recours, et une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique.

Je vais laisser la parole au Docteur Laurent Frenzel et Meriem Kessouri.

M. FRENZEL.- Merci. Bonjour à tous et à toutes. Je suis hématologue à l'hôpital Necker. Je m'occupe, entre autres, de notre centre d'hémophilie qui vient tout récemment de fusionner avec Cochin. On prend en charge plusieurs centaines de patients hémophiles sévères. On a tout de même une certaine expérience.

Cela faisait partie de vos remarques à très juste titre, il faut bien distinguer aujourd'hui les besoins médicaux nécessaires entre les patients hémophiles A et hémophiles B. C'est vrai que pour nos patients hémophiles A, on a la chance. Cela fait maintenant cinq ans qu'on a à notre disposition la possibilité de pouvoir prescrire de l'emicizumab. C'est vrai que cela a complètement changé leur prise en charge d'avoir un médicament sous-cutané, mais avec un plateau d'efficacité. Depuis cinq ans, on voit beaucoup moins nos patients venir pour des épisodes hémorragiques. La majorité répond. Il y a toujours un certain pourcentage qui reste tout de même relativement faible, qui répondent plus ou moins bien, voire pas suffisamment. Peut-être que certains patients, qui sont très peu nombreux, pour lesquels ce type de thérapeutique ne s'adapte pas tout à fait.

Par contre, pour les hémophiles B, qui représente 15 % de la population totale des hémophiles, on n'est pas du tout sur la même possibilité, le même arsenal thérapeutique. Aujourd'hui, nous avons du facteur IX uniquement par voie intraveineuse avec des difficultés pour certains de voie d'accès veineux, et des patients qui ont des hémorragies répétées. Pour ces patients, il y a un véritable besoin médical, notamment d'avoir une alternative par voie sous-cutanée avec un plateau d'efficacité, un peu comme on voit pour nos patients hémophiles A. On avait fait une petite étude avec l'AFH, et les patients, ce qu'on peut tout à fait comprendre, préfèrent largement la voie sous-cutanée à la voie intraveineuse.

Je ne vais pas vous refaire un cours d'hémostase. Il faut bien comprendre quels sont les mécanismes d'action. On va cibler un inhibiteur de la coagulation. Cela paraît un peu contre-intuitif, quand des personnes viennent nous voir pour un déficit en ces inhibiteurs de la coagulation, dont certains des thromboses, d'où l'inquiétude que vous avez relevée d'ailleurs sur ce risque.

À partir de quelles données on s'est appuyé pour cibler et proposer des traitements sur les inhibiteurs de la coagulation ? On a pas mal de papiers qui ont montré que certains patients hémophiles sévères qui avaient en plus un déficit en ces inhibiteurs de la coagulation

saignaient moins. D'où la stratégie de cibler ces inhibiteurs de la coagulation. On a différentes stratégies. Il y a des inaudible 0.11.16 ARN antithrombine avec le fitusiran qui est en cours de développement. Là, on cible un inhibiteur de la coagulation qui intervient tout au début de la cascade de la coagulation, qui est le TFPI, avec l'HYMPAVZI, le marstacimab. Ce n'est pas le seul, puisqu'il y a également le concizumab avec un autre mode d'administration.

Je laisse la main à Madame Kessouri.

M^{me} KESSOURI. - Merci. Concernant les données cliniques, comme vu ensemble, le mécanisme d'action d'HYMPAVZI confère la possibilité de regrouper des hémophiles A et des hémophiles B au sein de la même étude, d'où une étude regroupant ces deux types d'hémophiles. L'étude BASIS, il s'agit d'une étude de phase III, menée en ouvert, avec une comparaison avant/après où le patient représente son propre témoin, et comme critère principal de TSA traité moyen.

L'étude se compose de deux phases, une phase observationnelle pendant laquelle les patients étaient traités par facteur avec une durée de six mois et une phase de traitement actif par HYMPAVZI qui dure 12 mois. Les patients pouvaient ensuite être inclus au sein d'une étude d'extension avec un suivi allant jusqu'à sept ans. Nous disposons aujourd'hui des données jusqu'à deux ans.

Au cours de ces différentes phases, il y avait deux bras. On avait un bras préalablement traité par facteur à la demande et un bras préalablement traité par facteur en prophylaxie. C'est ce bras qui nous intéresse, car c'est celui sur lequel s'est faite l'analyse principale de notre AMM, mais sachez que le bras préalablement traité à la demande a bien démontré son efficacité.

Si on regarde maintenant les différentes phases de l'étude, avant l'inclusion, avant même d'entamer la phase observationnelle, les patients devaient être sous facteur pendant au moins six mois et devaient être observants, favorisant ainsi des patients avec des doses stables et limitant les besoins de modification de doses qui devaient être exceptionnelles. Pendant la phase observationnelle sous facteur, il était prévu une certaine flexibilité et il était également possible de rajouter des facteurs en cas de saignement récurrents ou à des fins préventives. À la fin de cette phase observationnelle, les patients basculaient sous HYMPAVZI avec une dose de charge de 300 milligrammes, puis 150 milligrammes une fois par semaine et, au bout de six mois, ils avaient la possibilité de passer à 300 milligrammes une fois par semaine, une posologie approuvée dans le cadre de l'AMM. Le *cross-over* n'était pas envisageable à cause d'une période de *wash-out* d'un à deux mois pour HYMPAVZI.

Si on regarde maintenant les études réalisées en hémophilie, et plus précisément les molécules ayant été approuvées par la HAS ces dix dernières années en hémophilie A et en hémophilie B. Comme vous pouvez le voir ici, il s'agit uniquement d'études menées en ouvert. Le critère principal était le TSA, traité moyen ou médian pour une bonne partie d'entre elles, voire le TSA total. Pour certaines études, il n'y avait aucun comparateur actif parce que la molécule se comparait à elle-même, et d'autres bénéficiaient d'une comparaison intra-patient avant/après, comme c'est le cas pour l'HYMPAVZI.

Au vu de ces données, la méthodologie de l'étude BASIS s'inscrit bien dans la continuité des études déjà vues et les molécules validées par la HAS.

Je cède la parole au Docteur Frenzel.

M. FRENZEL.- Par rapport aux caractéristiques des patients, vous l'avez relevé et à juste titre on a eu un peu tous le même réflexe sur le taux de saignement qui était relativement élevé et peut-être pas ce à quoi on s'attendait sur d'autres études, et de savoir si c'est vraiment le reflet des patients qu'on suit dans les centres d'hémophilie en France.

Tout d'abord, en termes d'âge médian, on voit que ce sont des patients qui ont tout de même 33 ans, ils sont tout de même en général plutôt assez abîmés. On n'est pas dans les populations qu'on peut voir aujourd'hui naïves de saignement. En termes de recrutement, c'est tant mieux, cette étude est allée dans d'autres pays qui ont des ressources un peu plus limitées comme l'Asie, c'est très bien. La majorité des patients, jusqu'à presque la moitié, ont été inclus dans les pays européens. Pour discuter de la sévérité des patients, la majorité a été sévère, évidemment, c'était les critères d'inclusion, mais on voit que ce sont des patients qui ont tendance à saigner parce que la majorité ont des articulations cibles, une voire deux jusqu'à trois. Quand on rapporte le taux de saignement annualisé, non pas en moyenne, mais en médiane, on est à peu près à 2,16, c'est ce qu'on retrouve habituellement dans les autres études. En même temps, je ne l'ai pas dit, mais on est le seul centre français qui a participé à cette étude. On a inclus cinq patients, et c'est représentatif de notre cohorte.

En termes d'efficacité, aussi également un autre paramètre important qui avait été suggéré, c'était : ces patients étaient-ils traités comme on attendrait à les traiter en prophylaxie en France ? Vous avez différents résultats pour les facteurs VIII à demi-vie prolongée, les facteurs VIII standard, les facteurs IX, facteurs IX à demi-vie prolongée. Ce qui est en bleu foncé sont les patients inclus dans l'étude, mais avant de démarrer le marstacimab, c'est-à-dire ce qu'ils avaient comme prophylaxie. Ce qui est rassurant, c'est que quand on compare avec les données du réseau France Coag, c'est un rapport de tous les patients qui sont traités avec leurs doses, on est sur les mêmes doses et les mêmes nombres d'unités en prophylaxie. Pareil quand on regarde sur les RCP des différents produits, entre la dose minimale et la dose maximale, les patients étaient traités comme on attendrait à avoir des patients traités en prophylaxie dans nos cohortes.

En termes d'efficacité, en termes de saignement sur les résultats que vous avez vus en termes de moyenne, en termes de médiane qui sont juste un peu plus bas, c'est vrai que plus on continue le traitement, plus on a tendance à voir ce taux de saignement en termes de médiane se rapprocher de zéro, comme on le voit avec les nouveaux traitements en hémophilie.

On le voit pour tous les saignements, mais ce qu'on va surtout regarder, c'est les saignements articulaires, c'est surtout ce qui nous intéresse puisqu'ils vont s'abîmer sur ce point, mais également sur les hématomes qui peuvent aussi les embêter et tout autre saignement, on voit effectivement une diminution progressive de ce nombre de saignements.

En termes de qualité de vie, on voit également une non-infériorité, c'est ce qu'on attend et que les patients attendent, un produit en sous-cutané avec une efficacité en plateau. Vous avez des données de qualité de vie, des scores fonctionnels, articulaires, etc. Je ne vais pas rentrer dans les détails, mais on voit que ce n'est pas non-inférieur, voir une amélioration progressive.

Si on fait un focus sur l'hémophilie B, nos patients inclus sont tous hémophilie B justement pour revenir sur ce besoin médical pour ces patients. Je suis d'accord, il y a peu de patients, les analyses de sous-groupes, on sait que ce n'est tout de même pas si simple que ça. Mais on voit tout de même une tendance à une diminution du taux de saignement. On voit mieux quand on regarde les médianes de taux de saignement. Pour certains patients dans nos cohortes où on a pu augmenter, on a pu doubler la dose, on a estimé que c'était insuffisamment efficace à 300 milligrammes. On a un suivi de plusieurs mois, et ça se passe plutôt bien pour nos patients avec des taux de saignement qui se rapprochent de zéro.

Je laisse la main à Madame Kessouri.

M^{me} KESSOURI.- Merci. Quant à la tolérance, à travers l'étude BASIS et son extension, HYMPAVZI a montré un profil de tolérance acceptable. Aucun événement thromboembolique n'a été rapporté dans le cadre de l'étude et son extension jusqu'à deux ans. Cependant, et même si nous ne sommes pas censés dans le cadre de cette audition communiquer de nouvelles données, nous tenons à vous informer qu'un événement thromboembolique, dont l'issue est favorable, nous a été signalé depuis la soumission du dossier. Le risque thromboembolique est un risque identifié et fait partie du PGR. Par ailleurs, une proposition d'étude PAs a été soumise à l'EMA concernant la collecte de données du registre France-COAG, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance d'HYMPAVZI au long cours.

Pour conclure sur les données de l'étude HYMPAVZI, il a bien démontré sa supériorité versus ce facteur chez des patients sévères cliniquement, et cela malgré une analyse conservatrice, prenant en compte uniquement les données à 150 milligrammes, car les données à 300 milligrammes n'ont pas été incluses. Cette étude, ainsi que son extension, ont montré un profil de tolérance acceptable.

Je laisse Madame Benaroche conclure.

M^{me} BENAROCHE.- Pour conclure, étant donné ce qui vient d'être dit, à savoir du besoin médical mal couvert en hémophilie B et du besoin d'alternative en dernier recours en hémophilie A, également de la supériorité d'HYMPAVZI qui a été démontrée versus les facteurs en termes de taux de saignement annualisés et du profil de tolérance acceptable, nous revendiquons un SMR modéré et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique pour les patients hémophiles B sévères et pour les quelques patients hémophiles A sévères en dernier recours.

De plus, nous nous engageons à mettre en place une étude observationnelle afin de confirmer l'efficacité et la tolérance d'HYMPAVZI dans la vraie vie en France, sur la base du registre de

France-COAG, et de vous soumettre ces données dans un délai de trois ans, données qui seront accompagnées également par les résultats à long terme de l'étude d'extension.

Nous vous remercions et nous sommes à votre disposition pour toute question.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci, vous avez parfaitement respecté le temps. On va passer aux questions. Clara Locher.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Bonjour, juste une première remarque, tout le monde a bien montré les avantages relatifs aux commodités d'emploi et au mécanisme d'action, mais c'est un avantage qui ne doit pas se faire au détriment de l'efficacité. On est tout de même dans un contexte où le niveau de preuve qui est apporté par cette étude HAYS est vraiment extrêmement limité. Pour différents points qui ont déjà été soulevés par le chef de projet en amont.

Il y a déjà un premier point sur le *design*, il y a tout de même une grosse différence avec les autres études, c'est que là vous avez tout de même un essai basket où vous avez fait le choix d'avoir des patients hémophiles A et B, ce qui s'entend étant donné le mécanisme d'action qui est susceptible d'avoir un effet dans ces deux populations. Mais derrière les hypothèses d'un essai basket, il y a tout de même une idée que l'effet du traitement soit homogène au sein de ces deux populations. Au vu des résultats, cela semble être compromis parce qu'on voit qu'il y a tout de même une hétérogénéité d'effets qui semble importante pour les patients hémophiles A et hémophiles B. C'est un premier point sur lequel j'aimerais avoir votre retour.

Le deuxième point, c'est vraiment sur l'utilisation du traitement pendant la phase observationnelle. On a vraiment l'impression que c'est un contrefait qui peut paraître non loyal parce que la prophylaxie n'a pas été utilisée de façon optimale. Parce qu'il est spécifié dans le protocole qu'il était nécessaire de ne pas adapter le traitement, ou de l'adapter dans des conditions modestes, il ne devait pas y avoir trop de changements par rapport à l'initiation du traitement. Pouvez-vous commenter ces deux points ?

Le dernier point, c'est sur l'amendement très tardif qui a consisté à retirer un critère de jugement, certes qui était secondaire, mais qui restait cliniquement pertinent. C'est quelque chose qui nous inquiète toujours un peu sur l'intégrité d'études quand on retire d'une liste de critères hiérarchisés un critère qui est négatif, au moment où quasi la totalité des patients est incluse.

Je sont les trois points sur lesquels j'aimerais avoir vos retours.

M^{me} KESSOURI.- Je prends les points. Merci beaucoup. Concernant l'effet sur l'hémophilie A et l'hémophilie B, comme il a été souligné au cours de la présentation, effectivement, le mécanisme d'action lui confère la possibilité de regrouper ces deux populations au sein de la même étude. Par ailleurs, la répartition correspond vraiment à la répartition épidémiologique de l'hémophilie A et de l'hémophilie B au sein de la population hémophile. On a à peu près 20 % des patients hémophiles B hémophiles A. Si on regarde maintenant en termes de pharmacodynamie, on voit que l'action d'HYMPAVZI agit de la même façon, que ce soit

hémophile A ou hémophile B. Là, l'étude n'a pas été *designée* pour voir à proprement dit ces sous-groupes hémophiles A et hémophiles B de façon totalement indépendante. On ne peut pas vraiment conclure là-dessus. J'insiste vraiment sur ce mécanisme d'action.

Le Docteur Frenzel veut-il également rajouter quelque chose par rapport à ce point ?

M. FRENZEL. - Par rapport au fait que l'on ait pu inclure les deux types de patients hémophiles A et hémophile B, c'était votre question. Vous avez tout à fait raison de la soulever. Beaucoup d'études ne peuvent pas le faire, tout simplement par le mécanisme d'action. Maintenant, si vous regardez à mi-bras, c'est sûr que cela ne peut pas marcher chez les hémophiles B. C'est vrai également pour les thérapies géniques, puisqu'on apporte le gène qui manque, c'est soit du facteur VIII, soit du facteur IX. Mais après, on retrouve ce type d'étude également, comme j'en ai brièvement parlé, avec d'autres inhibiteurs de la coagulation. Par exemple, on a une molécule qui s'appelle le fitusiran, qui est MSI antithrombine 3. On propose également d'inclure les deux patients avec un même type de répartition qui correspond à ce que nous on voit. En gros, cela correspond à peu près à 85 % d'hémophiles A et à 15 % d'hémophiles B. Je suis d'accord avec vous, c'est vrai que le nombre de patients hémophiles B est toujours un peu juste, mais c'est aussi lié à l'épidémiologie de l'hémophilie un peu partout dans le monde.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT. - Ce sont les arguments théoriques pour mettre en place un essai de basket, et c'est effectivement ce que je disais, un mécanisme d'action laisser envisager l'essai de basket comme une solution. Mais a posteriori, il faut qu'il n'y ait pas d'hétérogénéité de l'effet traitement entre les deux bras, sinon l'effet commun est difficilement interprétable. Là, quand on regarde entre les deux bras, même si, évidemment, le nombre de patients fait que cette analyse est très exploratoire, on a une grosse différence d'efficacité avec moins 4 saignements en hémophilie A et 1,35 dans l'hémophilie B. Ça reste compatible avec une hétérogénéité et surtout une différence d'effet importante, voire un effet délétère.

M^{me} KESSOURI. - Si on regarde les médianes en hémophilie B, elles sont plutôt cohérentes avec ce qui est habituellement attendu. On est sur des médianes à 2 à douze mois, puis après, on passe carrément à 0 dans la période d'extension. Par ailleurs, je tiens à préciser que cette méthodologie basket a été validée par les autorités et, comme l'a souligné le docteur Frenzel, HYMPAVZI n'est pas la seule molécule ayant suivi cette méthodologie.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT. - Oui, mais cela doit répondre à des hypothèses d'homogénéité de l'effet traitement, et cela se valide a posteriori. Là, il y a un doute sur cette validation.

Ensuite, sur la loyauté, sur le bon usage des traitements pendant la phase d'observation, c'est vrai que ce n'est pas très clair. Je ne sais pas exactement ce que sous-entendait le protocole.

M^{me} KESSOURI. - Concernant la phase observationnelle, il y a eu tout de même un amendement pour permettre une certaine flexibilité sur la dose. Comme vous l'a montré le docteur Frenzel, les doses qui étaient utilisées, que ce soit en hémophilie A ou en hémophilie B pendant la période observationnelle, étaient optimisées, et correspondaient parfaitement

aux registres France-COAG, et rentraient bien aussi dans le cadre des RCP des différents produits.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Si je comprends bien, il y a un argument pour dire qu'il y avait plus de saignements pendant la phase d'observation, c'est-à-dire que les patients étaient plus graves, mais ils ont reçu les mêmes doses, il y a un truc qui ne va pas, non ?

M^{me} KESSOURI.- Je n'ai pas compris votre question, si vous pouvez répéter.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Un point qui était souligné pour dire que pendant la phase d'observation, il y avait une moyenne de cinq taux de saignements annualisés, c'était de dire que les patients étaient plus graves qu'habituellement, mais au final, ils ont reçu la même quantité de traitement que ce qu'on a l'habitude de voir. Ou je n'ai pas compris un des arguments qui nous a été présenté pour expliquer pourquoi, dans cet essai, il y a un taux de saignement annualisé à cinq.

M. FRENZEL.- J'ai inclus des patients, comme je vous l'ai dit, dans l'étude. En gros, pour toutes les études en hémophilie, ce qu'on essaie de faire, c'est de garder le même régime de prophylaxie qu'ils ont habituellement au moment où ils rentrent dans cette phase observationnelle. Comme on le sait, ils ont un carnet d'hémophilie et on a leur nombre, exactement le traitement quand ils l'ont. On leur demande de garder strictement le même traitement quand ils rentrent dans cette phase observationnelle.

En même temps, je vous parle pour mes patients, quand ils sont rentrés, c'est vrai qu'ils ont gardé le même régime avec leur facteur IX à durée de vie allongée. Ils n'ont pas changé et ils avaient des événements hémorragiques, mais comme ils les avaient aussi avant de rentrer dans cette étude observationnelle. C'est aussi pour cela que j'ai sélectionné ces patients parce que j'estimais en tant que clinicien qu'ils n'étaient pas suffisamment traités efficacement par leur traitement avant. Je ne sais pas si j'ai répondu à votre question.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Je reste embêtée. Est-ce ce qui se fait en pratique quotidienne de limiter le recours aux changements de posologie ?

M. FRENZEL.- Après, c'est compliqué parce que selon le RCP, en prophylaxie, on a effectivement des doses qui sont demandées. Il ne faut pas trop rapprocher. Après, vous avez raison, cela peut arriver que pour des épisodes hémorragiques, on donne des doses supplémentaires à ce moment-là. Il faudra regarder exactement ce qu'ils ont eu. On l'a déjà vu avant dans le carnet d'hémophilie on a les doses prophylaxie. Ont-ils dû rajouter, parce qu'ils ont eu un événement hémorragique ? On devrait les récupérer et on devrait les avoir sans problème.

M^{me} KESSOURI.- C'est exactement ce qu'on a fait dans le cadre de l'étude.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- D'accord. Ce n'est pas clair dans le protocole, et cela donne vraiment cette impression que l'efficacité du traitement pendant la phase observationnelle a été bloquée par cette possibilité de répondre à la nécessité sur des périodes courtes en RCP d'augmenter les doses. C'est vraiment la sensation que l'on a.

M^{me} KESSOURI.- Après vérification de doses, on peut vraiment vous confirmer que la prise en charge pendant la période observationnelle était optimale, comme vous l'a également confirmé le Docteur Frenzel. Comme je l'ai souligné, il y avait une certaine flexibilité sur la dose et possibilité de traiter les saignements récurrents ou à titre préventif. On ne peut pas vraiment dire que les doses n'étaient pas optimisées au maximum pendant cette période. D'ailleurs, je souligne, on n'est pas la seule molécule à avoir des taux plus ou moins élevés de TSA au cours de cette phase observationnelle. C'est quelque chose que l'on a déjà vu au cours d'autres études, d'autant plus que les patients inclus maintenant, ces derniers temps dans les études, sont de plus en plus sévères. C'est le cas de nos patients dans cette étude.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. J'aimerais qu'il y ait un autre interlocuteur, Thierry.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Merci, Pierre. Je partage les remarques faites par Clara. J'avais une question sur l'observance, parce que vous dites que les traitements sont optimisés. Quand on regarde l'observance dans cette étude, je me perds, j'ai croisé des éléments de votre *clinical study report*, des éléments de l'EPAR et des éléments de vos diapositives. À l'arrivée, je ne sais pas quoi penser de l'observance. Dans l'EPAR, toute à la fin, il y a un chapitre, comme d'habitude, sur les incertitudes et les limitations des effets favorables, dans lequel il est précisé qu'il pourrait y avoir un problème de manque d'observance. Ensuite, dans votre *clinical study report*, globalement, on trouve le fait que les patients sont compliants au-delà de 90 %. Aujourd'hui, dans votre diapositive 8, où l'on passe de moyenne à médiane, puis moyenne, on voit par exemple que la moyenne de TSA, après exclusion des mauvais observants, se réduit par rapport à la moyenne quand on prend tout le monde. On a une espèce d'angle mort. On n'arrive pas à savoir si les patients ont été observants ou pas observants.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci de votre réponse rapide.

M^{me} KESSOURI.- Quand on a reçu les résultats de ces ABR ou de ces TSA élevés, on a regardé pour quelles raisons on a essayé de l'expliquer. Comme cela a été souligné, c'était plutôt les hémophiles A, et on a identifié 15 patients qui ont été considérés comme mauvais observants. Quand je dis mauvais observants, cela veut dire que ce n'est pas uniquement s'ils prenaient la bonne dose, c'est : prenaient-ils la bonne dose à la bonne fréquence ? Quand on a regardé les fréquences, on a remarqué qu'ils ne respectaient pas forcément leur calendrier de prise, même s'ils avaient la bonne dose. Quand on a regardé ce qui se passait avec ces 15 patients, on est même allé voir si on les exclut et, même en excluant ces 15 patients, la non-infériorité reste également démontrée. Car en excluant ces patients, on passe de 7 à 4 dans la période observationnelle, et on passe également à 4,73 dans la période sous HYMPAVZI, avec une différence qui prouve également la non-infériorité. J'espère avoir répondu à votre question par rapport à l'observance.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci Madame. Merci à vous tous pour votre présentation et vos réponses aux questions. Merci et bonne fin de journée.

(Sandrine Belaroche, Docteur Meriem Kessouri, Yves Brault, Docteur Laurent Frenzel quittent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Désolé Anne-Pierre, maintenant, on a un peu de temps, mais vas-y si c'est encore adapté.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Non, c'était juste un rappel de la contribution de l'association AFH qui faisait remarquer que le TSA était hors de toute constatation clinique. Leur expérience était vraiment hors-sol. Ce que je voulais leur demander, c'était comme ils parlaient de l'AFH, à un moment, leur dire : comment a réagi l'AFH ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- on l'avait bien noté la dernière fois. Avez-vous d'autres questions ou commentaires sur ce dossier ? Thierry.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Les choses sont différentes dans l'hémophilie A et B, mais par exemple, dans l'hémophilie A l'emicizumab est disponible depuis 2020, à un moment donné, quand ils demandent à ce que ce médicament puisse, le cas échéant, être utilisé en dernière ligne, ils auraient été en capacité, à mon avis, d'amener quelques données sur ça. Elles auraient été partielles, on aurait pris des gens en échec de l'emicizumab et on aurait montré que finalement, ils s'amélioraient. Je ne vois pas pourquoi cela n'aurait pas été possible, et ce travail n'a pas été fait. De requérir le bout du bout de l'hémophilie A, pourquoi pas, mais encore faut-il amener des données pour supporter cela à un minimum. Pour le reste, je crois que tout a été dit dans les discussions précédentes. Ils ne donnent tout de même pas d'explications satisfaisantes au fait que leur taux de TSA traité soit bien plus élevé que par ailleurs. Ils n'apportent pas de démonstration que ces patients sont plus sévères que dans d'autres essais d'hémophilie, à mon avis.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tout a fait. Deux interventions encore et on arrête. Clara et Hugues.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Pour rappeler ce que Thierry voulait dire, c'est que là, tout de suite, ils restreignent la population, du coup on n'a pas de données dans cette dernière ligne thérapeutique pour les patients en hémophilie A.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je me demandais si on ne pouvait pas conserver une place à ce médicament dans l'hémophilie B où le besoin est bien sûr beaucoup moins couvert. N'y a-t-il pas des situations cliniques auxquelles on ne pense pas forcément comme ça immédiatement, pour lesquelles cela pourrait être un recours utile aux patients ? Je n'ai pas la réponse, je me tourne vers les gens qui connaissent l'hémophilie.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est la question qui a été posée à l'experte externe, de savoir s'il n'y avait pas des sous-populations qui pourraient éventuellement bénéficier. Elle avait plutôt répondu par la négative. Concernant l'hémophilie B, Clara l'a soulevé, mais il y avait tout de même une hétérogénéité d'effets entre les A et les B qui laissaient penser que ce n'était pas impossible que la prophylaxie fasse mieux que le médicament qu'on voit dans les hémophilies B. C'est vrai qu'on avait aussi exclu la possibilité de le réserver aux B à cause de ces données.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT. - Je pensais aux patients pour lesquels éventuellement la prophylaxie par facteur IX pouvait être impossible ou poser problème, c'était plutôt ça.

M. Le Dr FACON, membre de la CT. - C'est une bonne remarque, et c'est vrai que c'est un point qui avait été discuté. À un moment donné, dans la demande initiale, il faisait valoir le fait qu'on pouvait avoir une nécessité ou une envie chez des patients qui toléraient mal des infusions répétées de facteurs IX, de passer à un médicament sous-cutané. Mais le problème, c'est qu'on n'est pas absolument certain de l'efficacité dans l'hémophilie B. Il y a 19 patients dont je crois, 5 ou 6 adolescents, des nombres très faibles. Ces adolescents viennent du reste uniquement de Necker, ils sont d'un même centre. La démonstration de l'effet dans l'hémophilie B n'est pas vraiment au rendez-vous.

Je vais caricaturer ça, mais si on prend un jeune de 18 ans qui, à un moment donné, alors que ses injections de facteurs IX sont efficaces, mais il fait valoir qu'il en a assez de se faire infuser du facteur IX, on le change de traitement et finalement, on fait un saut, pas complètement dans l'inconnu, mais tout de même dans une forme d'incertitude. C'est-à-dire qu'on le fait passer à un médicament dont on n'est pas certain qu'il est supérieur à son facteur IX habituel. On ne voit pas vraiment cette population d'hémophilie B et l'experte externe qui habite en face de Necker, puisqu'elle est de Cochin, ne la voyait pas non plus.

On est dans un système où pour l'hémophilie A, ils disent la dernière ligne, mais ils ne fournissent aucune donnée à l'emicizumab, et dans l'hémophilie B, on se retrouve avec des effectifs qui sont extraordinairement limités, dans lesquels on n'a pas de vraies preuves d'efficacité et dans lesquels on n'est pas complètement sûr qu'on ne prendrait pas une décision au détriment de certains patients si on les *switchait* de l'un à l'autre. Il y a énormément d'incertitudes.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Entendu. Anne-Pierre, Clara, je suis désolé, on va avancer, on va être obligé de passer au vote. La question est celle du maintien ou pas de l'avis précédent qui était un SMRI. Le bureau était favorable au maintien du SMRI, mais je vous laisse à vos choix.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS. - Vous étiez 22 votants et vous avez voté à l'unanimité pour le maintien de l'avis.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci.