



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 juillet 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 - Extension d'indication - VEYVONDI (prophylaxie long cours) (vonico alpha) (CT-20748)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Nous allons voir VEYVONDI qui est une extension d'indication. C'est plus rapide. On a 20 minutes pour ça. VEYVONDI va nous être présenté par notre cheffe de projet et l'expert sera Thierry.

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

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Effectivement, vous examinez aujourd'hui la demande d'inscription dans une extension d'indication pour la spécialité VEYVONDI. Pour rappel, le VEYVONDI est une spécialité à base de vonico alpha, qui est un facteur de Von Willebrand recombinant, le seul actuellement. L'inscription est demandée sur les listes ville et hôpital.

L'extension d'indication concernée est la prophylaxie des saignements chez les adultes atteints de la maladie de Willebrand lorsque le traitement par desmopressine seule est inefficace ou contre-indiqué. La prévention des saignements, c'est plus communément ce qu'on appelle la prophylaxie à long terme. C'est une extension qui a été obtenue par AMM centralisée en novembre 2023. Pour rappel, l'AMM initiale, qui date de 2018, était uniquement dans le traitement des hémorragies ainsi que dans la prévention des saignements, mais uniquement dans un contexte chirurgical. À l'époque, la commission a voulu octroyer un SMR important et une ASMR V. Dans le cas de cette extension d'indication, les revendications du laboratoire sont un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et un ISP.

Quelques rappels brièvement sur la stratégie thérapeutique actuelle dans la prophylaxie, basée sur le PNDS 2021. La définition est une administration de facteurs de Von Willebrand à raison d'au moins une injection par semaine pendant 45 semaines par an, ponctuellement, pendant les règles. Son indication s'adresse à des formes sévères de Willebrand, en cas d'épisodes d'hémorragie particulièrement fréquents et sévères.

Actuellement, on dispose de trois spécialités à base de facteurs de Von Willebrand qui sont remboursées. Toutes sont des spécialités à base de facteurs de Von Willebrand plasmatiques. Tout d'abord, WILFACTIN, disponible depuis 2004 dans cette indication, est un facteur de Von Willebrand pur, c'est-à-dire seul, avec uniquement des traces de facteurs VIII. On a deux autres spécialités qui ont du facteur VIII associé. Toutes ces spécialités ont obtenu un SMR important et une ASMR V par la commission.

Les données disponibles dans le cadre de cette évaluation reposent essentiellement sur une étude pivot. C'est une étude de phase III descriptive, non randomisée, en ouvert, qui prévoyait des comparaisons versus traitement historique, qui inclut 23 patients adultes atteints d'une forme sévère de maladie Von Willebrand. Les patients étaient répartis en deux groupes de façon non aléatoire, en fonction du traitement antérieur reçu : 13 patients dans un groupe qui était avant inclusion traité à la demande, c'est-à-dire sans prophylaxie, et 10 patients qui recevaient déjà une prophylaxie avec un autre facteur de Von Willebrand.

Le critère de jugement principal était le taux annualisé de saignements spontanés, traités par le facteur de Von Willebrand, qui a été mesuré à 12 mois. On observe dans les deux groupes, vu que ces données sont descriptives, des taux de saignement relativement faibles, inférieurs à 1 dans les deux groupes. Le protocole prévoyait de façon exploratoire de comparer ces taux à ceux des traitements.

Sur le critère principal, le protocole prévoyait des comparaisons versus traitements historiques. C'est un recueil rétrospectif et non pas une étude observationnelle ad hoc. Ces résultats suggèrent un bénéfice, c'est-à-dire une baisse des taux de saignement en comparaison au traitement à la demande, c'est-à-dire à l'absence de prophylaxie. Par contre, le ratio, bien qu'il soit de 0,055 versus la prophylaxie historique, l'intervalle de confiance est très large, largement supérieur à 1 pour la bande supérieure. On ne peut donc pas en dire grand-chose. Un critère secondaire d'intérêt a été l'absence de saignement traité par facteur de Von Willebrand, que ce soit spontané ou traumatique, sous prophylaxie, pour 70 % des patients environ.

Concernant la tolérance... (*inaudible 3.34.36-3.36.36*) qui ont été réalisés dans la population per protocole et dans la population FAS modifiée, qui n'induit que les patients pour lesquels il n'y avait pas de souci sur le recueil. Les résultats ont été très similaires à ceux de l'analyse principale. De plus il y a l'absence de données comparatives robustes versus les autres facteurs de Von Willebrand actuellement disponible, puisque les comparaisons avant/après...

M. Le Pr COCHAT, Président.- Catherine nous dit qu'on nous entend plus. Est-ce le cas pour tout le monde ?

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- On entend à nouveau, il y a eu une coupure assez importante.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Il y a bien eu 5 minutes d'interruption.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'était des points de discussion. Termine rapidement, si tu peux.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Dans les points de discussion, c'est l'absence de données comparatives robustes. Concernant le processus de tolérance il est favorable et conforme à celui déjà établi, mais avec des données qui restent, malgré tout, limitées dans cette indication.

Sur ce dossier, j'ai sollicité le professeur Facon pour l'expertise, mais nous n'avons pas reçu de contribution d'associations de patients.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Thierry je te passe la parole.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Merci Pierre. La cheffe de projet a tout dit : l'effectif est faible, le côté descriptif de tout ça. Il y a 23 patients, il y en a 13 dans le groupe dit en demande, il y en a 10 dans le groupe *switch*. Cela fait de tout petits effectifs. Pour autant, on n'a pas d'éléments pour penser que ce produit recombinant est inférieur au produit plasmatique. On n'a aucune raison de penser non plus qu'il est supérieur sur ce qui nous est proposé. Par exemple, dans le groupe prophylaxie, dans le groupe de *switch*, il y a cinq patients qui partent

sans saignement et qui restent sans saignement, cinq sur dix. On est vraiment à la limite des analyses, mais sans raison non plus de penser que ce soit inférieur.

Sur la tolérance, sur les risques théoriques qui sont les risques d'hypersensibilité, le risque d'évènements thrombotiques ou le risque anticorps anti-Willebrand. Ces risques ne sont globalement pas observés, au moins pour ce qui est des évènements graves. Le fait qu'il ne reste que des céphalées ne constitue pas un grave problème clinique.

Le point de discussion qui me semblait le plus important, et on a échangé là-dessus avec la cheffe de projet, c'est la notion d'ISP. C'est le seul produit recombinant. Le WILFACTIN est un Willebrand plasmatique. Je peux attester, ayant été président de la Société française d'hématologie, les notions de tension d'approvisionnement sur les produits dérivés du plasma, c'est vraiment un problème important. Nous avons eu à l'époque beaucoup de visioconférences avec l'ANSM. Je rappelle tout de même qu'en date du 5 juillet, c'est-à-dire la semaine dernière, l'ANSM a remis une alerte sur la tension sur les produits dérivés du plasma, en citant d'ailleurs nommément le WILFACTIN. Tout ce qui peut épargner du plasma, ou faire qu'à partir du plasma on va proposer des produits qui ne sont pas du Willebrand est plutôt bienvenu. Dans la notion d'ISP, la doctrine mentionne qu'il y a la notion d'économie de ressources. Je crois que ce dossier a un côté un peu vertueux, pour des raisons qui lui appartiennent, où on propose un produit recombinant et de facto, on économise, on préserve un peu la ressource de plasma. Sous cet angle, cela pourrait mériter la reconnaissance d'ISP. C'est mon avis.

C'est la seule remarque que j'avais sur ce dossier.

Inaudible 3.42.55-3.43.49

M. BEAUFILS, pour la HAS. - On ne peut pas la projeter, je vais vous le dire à l'oral. Voilà les quatre figures : si on estime être dans un besoin partiellement couvert pour une indication dans une prévalence faible, le sujet c'est de se demander si on est sur un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et l'amélioration importante dans le parcours de soins.

M. Le Dr FACON, membre de la CT. - Si je peux me permettre. En dehors du tableau, il y a une autre partie dans la doctrine qui est la notion d'économie de ressources qui figure en clair, qui est la partie avant le tableau.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Ça peut rentrer dans les cas particuliers.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Oui, c'est tout à fait understandable. Le problème, c'est que si on vote en ISP, on le vote sur l'extension et non pas sur l'ensemble de l'indication. C'est un problème de fond parce que ce que tu viens de dire s'applique aussi au reste de l'indication. Dans ce cas, ça n'empêche pas de le faire, mais ça voudrait dire qu'on rappelle...

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président. - En termes de volume, l'extension va constituer la majorité...

M. Le Pr COCHAT, Président. - Oui, on est d'accord, mais pas la totalité non plus.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Si on fait de la prévention, on a moins de choses à traiter.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, on va voter sur l'extension simplement, ISP, SMR, ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Concernant l'ISP, j'ai noté 18 voix pour, 3 voix contre. Pour le SMR, j'ai noté 18 voix pour important, 3 voix pour modéré. Pour l'ASMR, j'ai noté 20 voix pour V, 1 voix pour IV.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est ISP, important, V. Merci à tout le monde.

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