

SYMPOSIUM
NOVO NORDISK
SFTH 2025

A la conquête
de l'innovation
en hémophilie :
Regards croisés
d'une équipe
multidisciplinaire

Mercredi 1^{er} octobre 2025
12:30-14:00



Introduction

Dr Roseline d'Oiron

*Médecin coordonnateur du Centre de référence
Hémophilie et autres déficits constitutionnels en
protéines de la coagulation, Hôpital Bicêtre, Kremlin
Bicêtre*

Introduction

Dr Roseline d'Oiron
CRH, CRC-MHR, CHU Bicêtre

12:30–12:35

Recours aux accès dérogatoires: quelles pratiques en clinique?

Dr Caroline Galeotti
CRH, CRC-MHR, CHU Bicêtre

12:55–13:15

Questions/Réponses

13:35–13:50

Eclairage sur les dispositifs pour un accès anticipé aux innovations thérapeutiques

Dr Valérie Chamouard
CRH, CRC-MHC, Hospices Civils de Lyon

12:35–12:55

Place de la biologie dans les nouvelles approches thérapeutiques

Dr Christophe Nougier
CRH, CRC-MHC, Hospices Civils de Lyon

13:15–13:35

Conclusion

Dr Roseline d'Oiron

13:50–14:00

SYMPOSIUM
NOVO NORDISK
SFTH 2025

A la conquête
de l'innovation
en hémophilie :
Regards croisés
d'une équipe
multidisciplinaire



Participation active attendue



Questionnaire de satisfaction



à compléter à la fin du symposium

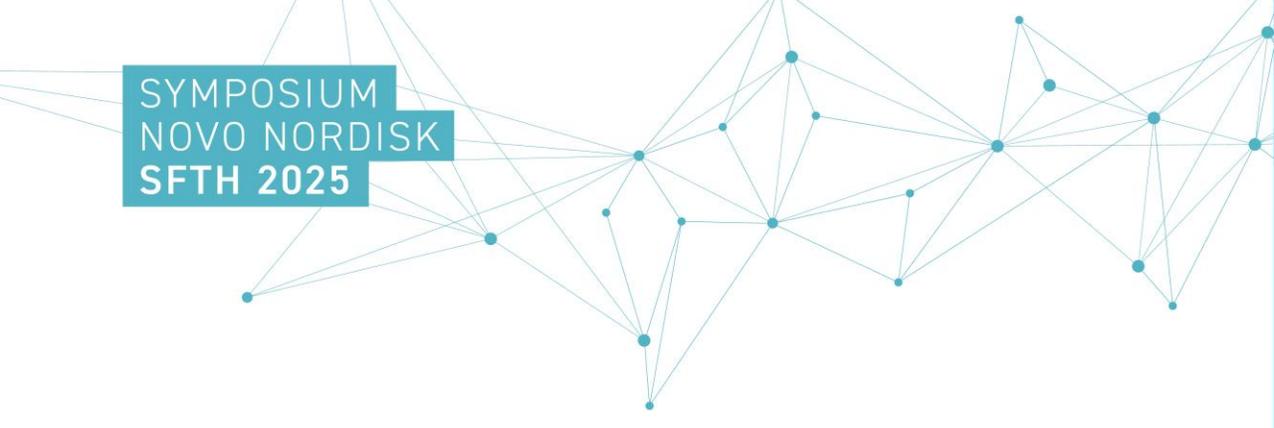


SYMPOSIUM
NOVO NORDISK
SFTH 2025

A la conquête de l'innovation en hémophilie : Regards croisés d'une équipe multidisciplinaire

L'information médicale présentée dans ce diaporama ne saurait engager Novo Nordisk dans l'utilisation éventuelle hors AMM de ses produits par les professionnels de santé.

Novo Nordisk ne dispose d'aucune donnée d'efficacité et/ou de tolérance validée par les autorités compétentes en dehors des seules indications reconnues et figurant dans les termes de l'AMM de ses produits.



SYMPOSIUM
NOVO NORDISK
SFTH 2025

Eclairage sur les dispositifs pour un accès anticipé aux innovations thérapeutiques

Dr Valérie Chamouard

Pharmacienne, Hospices civils de Lyon



Eclairage sur les dispositifs pour un accès anticipé aux innovations thérapeutiques

Valérie Chamouard

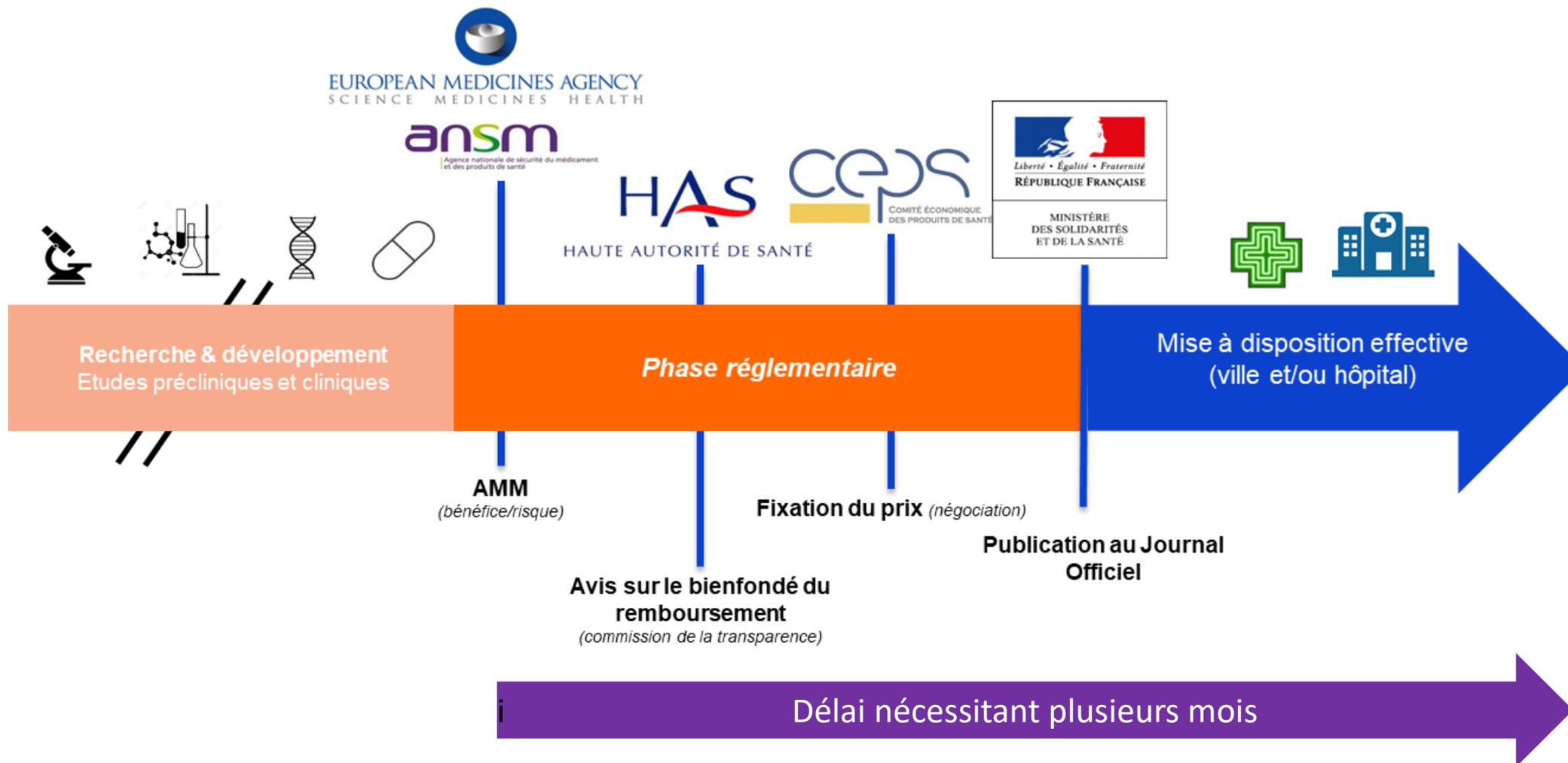
Symposium Novonordisk

Lyon, octobre 2025

LIENS D'INTÉRÊT

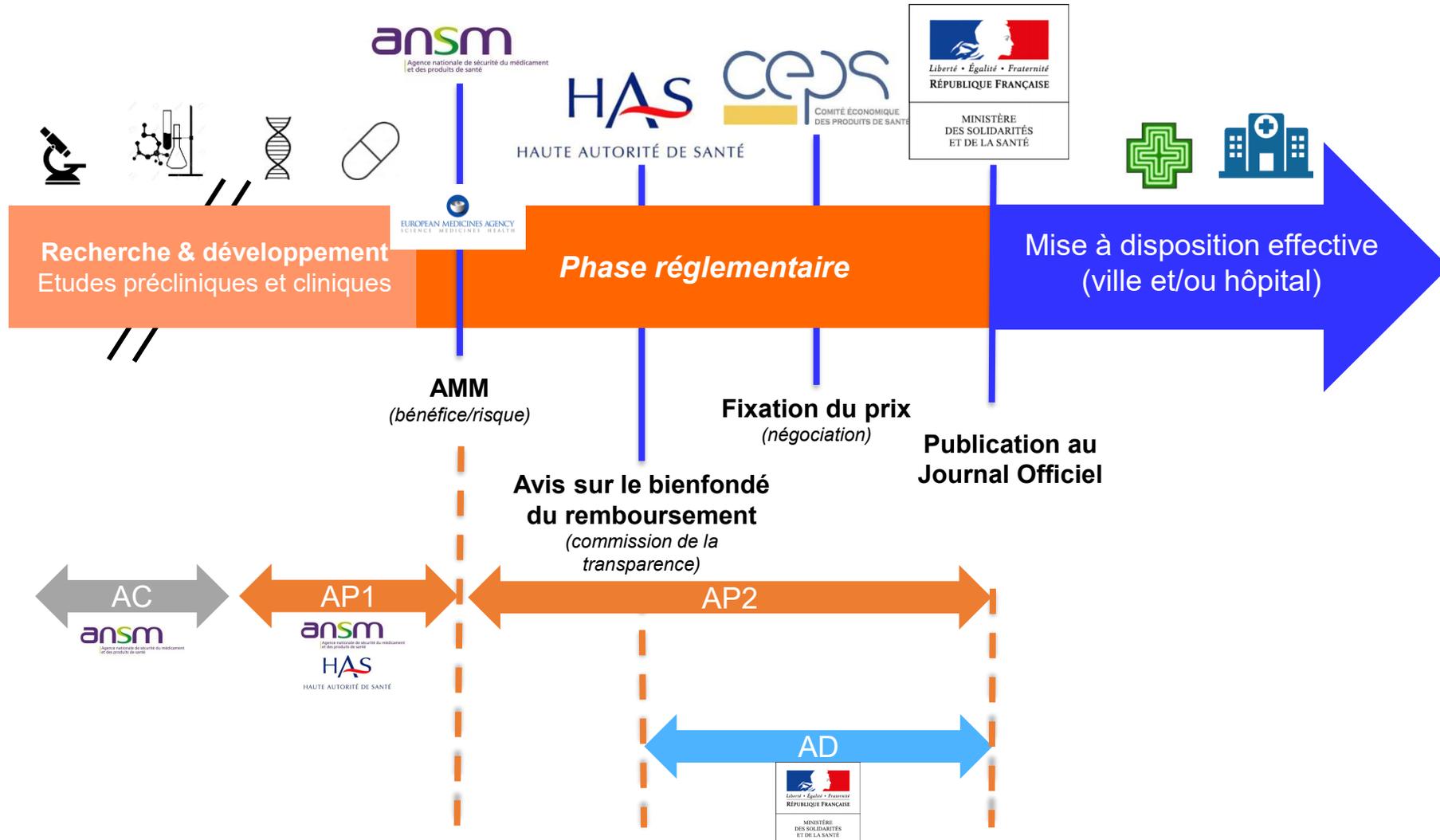
Liens d'intérêt	Déclaration
Pfizer	Activité de conseil
NovoNordisk	Activité de conseil
Sobi	Activité de conseil

ÉTAPES CLÉS DE L'ACCÈS AU MARCHÉ D'UN MÉDICAMENT REMBOURSABLE



Réforme de l'accès dérogatoire* aux médicaments : renforcer l'accès aux traitements innovants pour les patients en impasse thérapeutique

ACCÈS ANTICIPÉS DÉROGATOIRES



Réforme AC/AP

LFSS 21 Art 78; PLFSS 22 Art 35

Réforme AD

PLFSS 22 Art 38

ACCÈS DEROGATOIRE – LES GRANDES LIGNES

Accès Précoces

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Cible des besoins médicaux auxquels peuvent répondre des médicaments pour lesquels le laboratoire dispose d'une stratégie commerciale (AMM)

◆ Cinq conditions pour l'accès précoce :

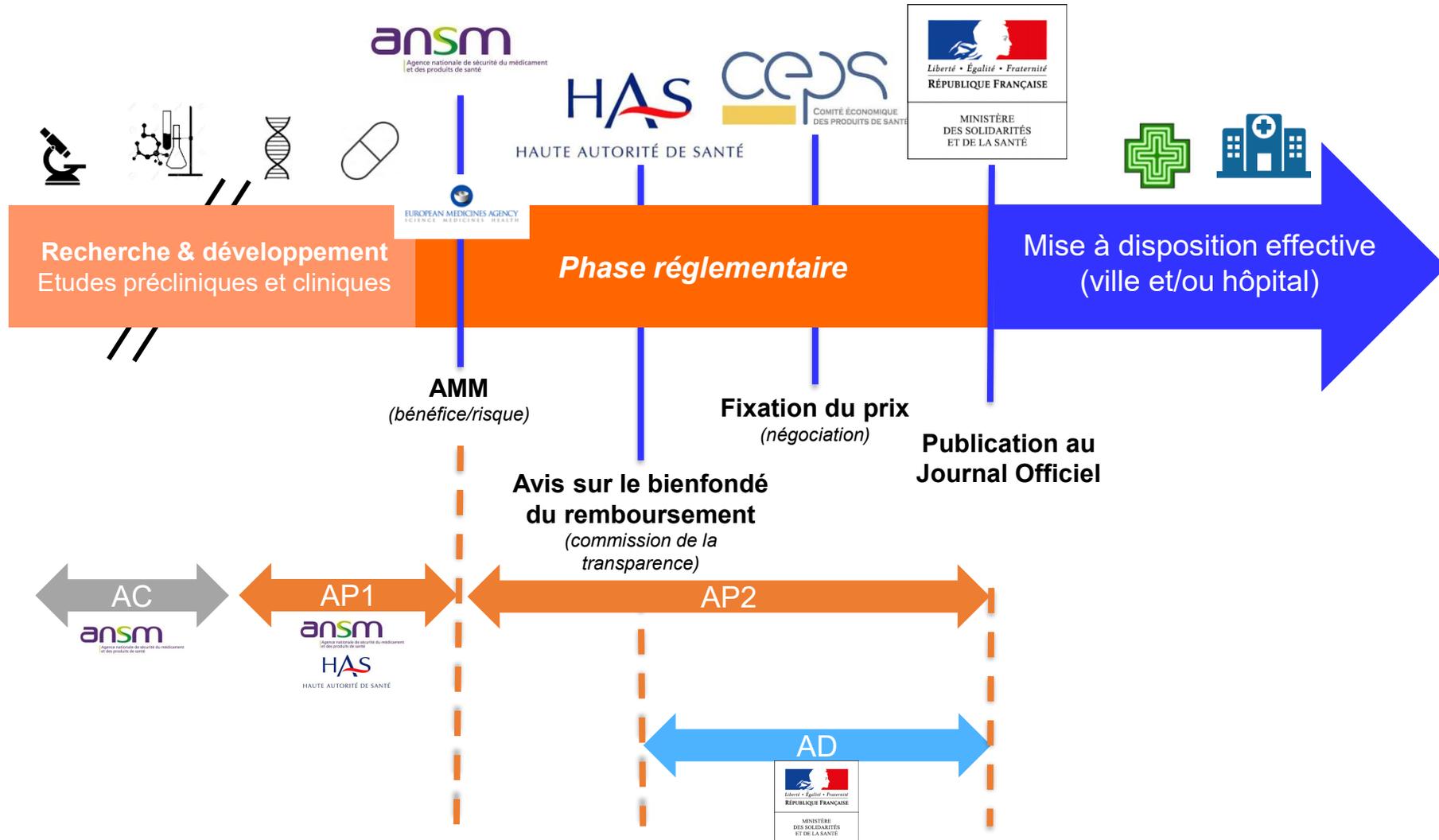
- Le médicament doit être destiné à traiter des maladies graves, rares ou invalidantes
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée
- Le médicament est présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent
- L'efficacité et la sécurité de ce médicament sont fortement présumées

◆ Deux types d'accès précoce : AP de type 1 en pré AMM et AP de type 2 en post AMM

◆ Recueil de données :

- L'autorisation d'accès précoce implique un recueil de données par les prescripteurs et les patients sous la responsabilité du laboratoire
- Ces données doivent régulièrement être remises à la HAS pour être évaluées dans le cadre du renouvellement annuel de l'AAP

ACCÈS ANTICIPÉS DÉROGATOIRES



Réforme AC/AP

LFSS 21 Art 78; PLFSS 22 Art 35

Réforme AD

PLFSS 22 Art 38

ACCÈS DEROGATOIRE – LES GRANDES LIGNES

Accès Compassionnel



Cible des besoins médicaux auxquels peuvent répondre des médicaments pour lesquels
le laboratoire n'a pas de stratégie commerciale.

● Autorisation d'Accès Compassionnel nominative (AAC)

- Demande pour un médicament non autorisé et non disponible en France
- Par un prescripteur hospitalier et pour un patient nommément désigné
- Sous réserve que l'ANSM soit en capacité de présumer d'un rapport bénéfice/risque favorable pour une maladie grave, rare ou invalidante

● Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC)

- Encadrement d'une pratique, à l'initiative de l'ANSM,
- Dans le but de sécuriser une pratique de prescription hors-AMM d'un médicament disponible en France, disposant d'une AMM dans d'autres indications, lorsqu'il fait l'objet d'une prescription hors AMM bien établie sur le territoire français

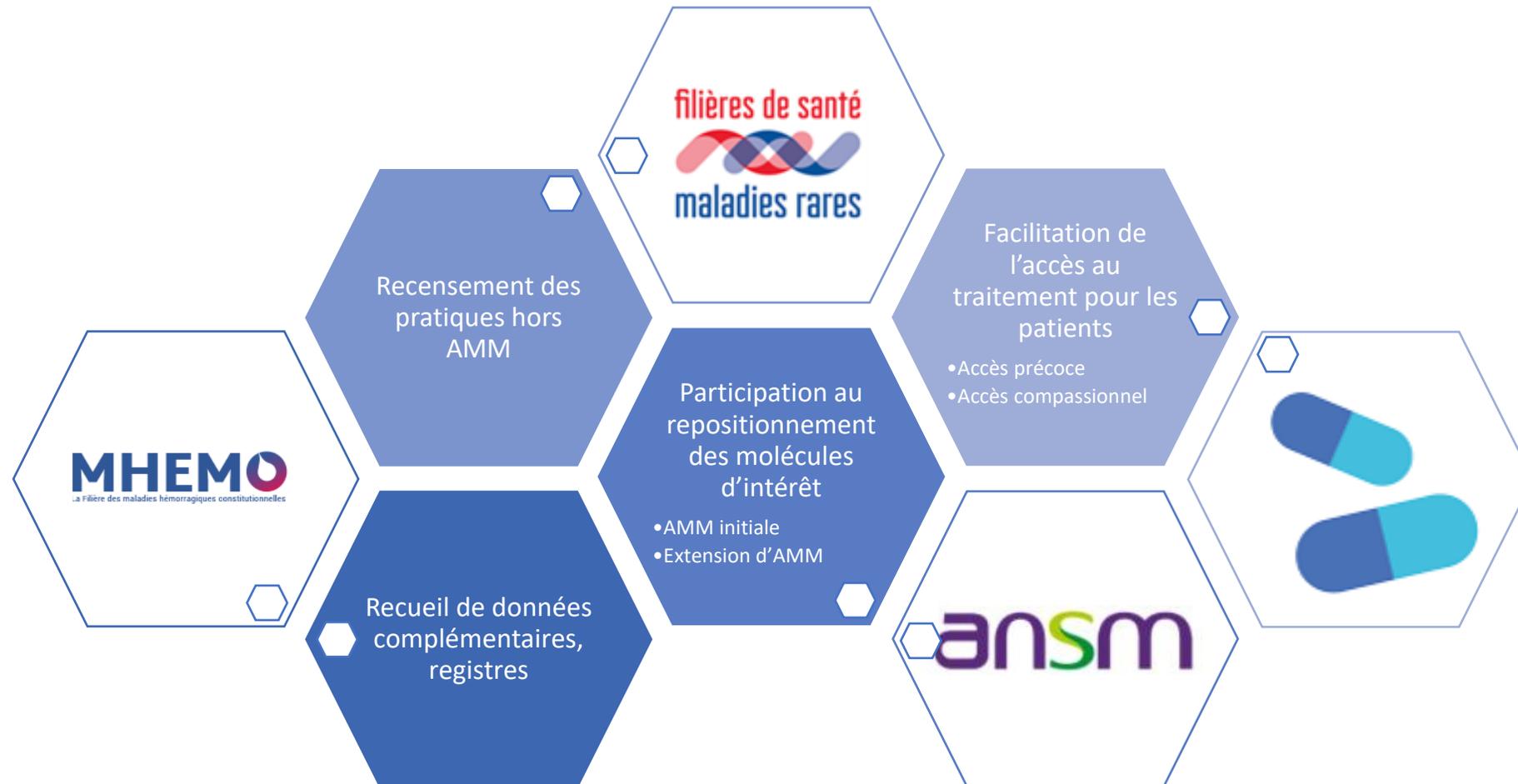
OBSERVATOIRE DES TRAITEMENTS

INDICATION HORS AMM NE BENEFICIANT PAS D'UN ACCES DEROGATOIRE

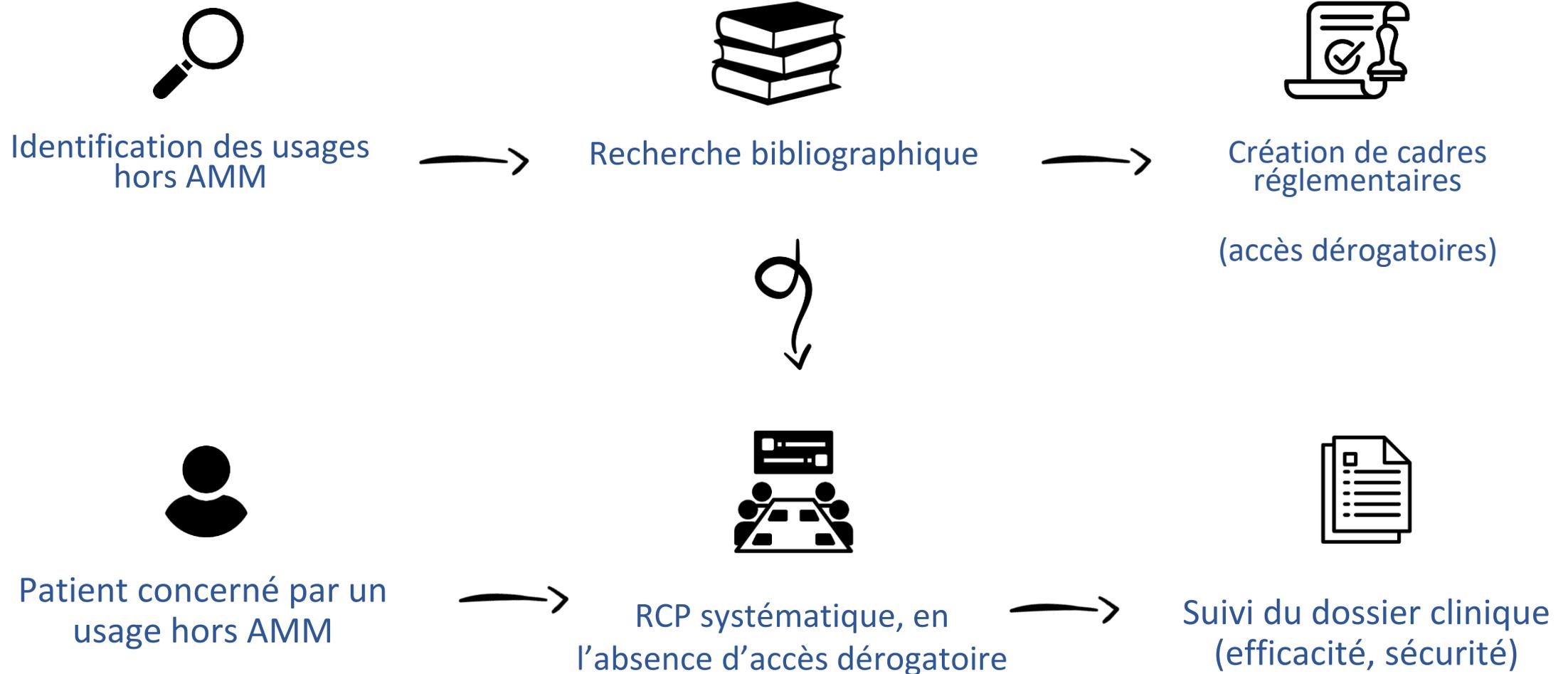
- **Si un médicament ne bénéficie pas d'un accès dérogatoire**
 - Prescription hors AMM possible en cas d'impasse thérapeutique nécessitant :
 - Argumentaire clinique
 - Argumentaire bibliographique
 - Présentation en RCP du Centre de référence ad hoc
 - Demande d'entente préalable à la CPAM pour prise en charge financière

La prescription hors-Autorisation de Mise sur le Marché engage la responsabilité du prescripteur.

OBSERVATOIRE DES TRAITEMENTS



MISSIONS PRINCIPALES DE L'OBSERVATOIRE DES TRAITEMENTS



OBSERVATOIRE DES TRAITEMENTS (OT)

ORGANISATION ET MISSIONS

- ◆ Coordination pharmaceutique: **Valérie Chamouard et Laura Tourvieille**
- ◆ En collaboration avec les trois coordinations des centres de référence, un médecin correspondant identifié par CR et l'AFH



Pr Yesim Dargaud



Pr Sophie Susen

Dr Camille Paris



Dr Paul Saultier

Objectifs:

- 1 Recensement des pratiques hors AMM au sein de la filière et justification bibliographique associée
- 2 Facilitation de l'accès au traitement pour les patients
 - ◆ En lien avec les tutelles et les laboratoires dans le cadre de **l'Accès Compassionnel** (AC/CPC) ou de **l'Accès Précoce** (AP), notamment en vue d'une obtention ou d'une extension d'AMM
- 3 Participation au suivi des cohortes de patients traités et retour vis-à-vis des tutelles (ANSM/ HAS)

ACCÈS ANTICIPÉS DÉROGATOIRES DE MHEMO

Cadre de prescription compassionnelle* (CPC)

Ex: emicizumab

*début du CPC 06/2025



Autorisation de mise sur le marché



Commission de la transparence



Commission d'évaluation économique et de santé publique



Publication au journal officiel



Accès précoce pré-AMM* (AP1)

Ex: concizumab

*Passage en AP2 (AMM 12/2024)

Accès Compassionnel* (AC)

Ex: Efanesoctocog alfa

*arrêt de l'AC 03/2025

Accès précoce post-AMM* (AP2)

Ex: emicizumab

*arrêt de l'AP2 02/2024

Accès Direct* (AD)

Ex: Etranacogene dezaparvovec

*arrêt de l'AD 10/2024

e.saturne



SUIVI DES COHORTES DE PATIENTS

Recueil de données

- en vie réelle concernant les patients bénéficiant d'un médicament en accès précoce et compassionnel
- défini dans les Protocoles d'Utilisation temporaire (PUT) validé par :
 - la HAS pour les accès précoces
 - l'ANSM pour les accès compassionnels notamment les CPC
- sous la responsabilité des industriels et financé par ces derniers
- réalisé par les prescripteurs et les pharmaciens et renseigné sur les plateformes

SUIVI DES COHORTES DE PATIENTS

Exhaustivité et qualité du recueil de données

conditionne la poursuite de l'octroi de l'accès dérogatoire.

Mise en place en pratique de registres pour le suivi des cohortes

Mise en œuvre d'un SDM-Traitement dans l'application BaMaRa visant à recueillir des données de vie réelle dans la BNDMR

FranceCoag → Identification en cours par la HAS et la BNDMR

PRISE EN CHARGE FINANCIERE

Majorité des utilisations des médicaments hors AMM de la filière en ambulatoire

→ via la rétrocession hospitalière

→ via la pharmacie d'officine

Dans le cadre de l'accès dérogatoire (AP1/ AP1/ AC/CPC), la prise en charge financière est assurée par la CPAM avec des enjeux liés à la continuité des traitements en cas d'arrêt des accès dérogatoires.

Prescription hors AMM sans cadre dérogatoire ☞ **pas de prise en charge (PEC)**

SAUF si une PEC exceptionnelle est accordée par l'échelon local du service médical de la caisse d'assurance maladie du patient suite à la demande du prescripteur

La PEC dépend donc du lieu de vie du patient ☞ Hétérogénéité territoriale totale

La prescription hors-Autorisation de Mise sur le Marché engage la responsabilité du prescripteur.

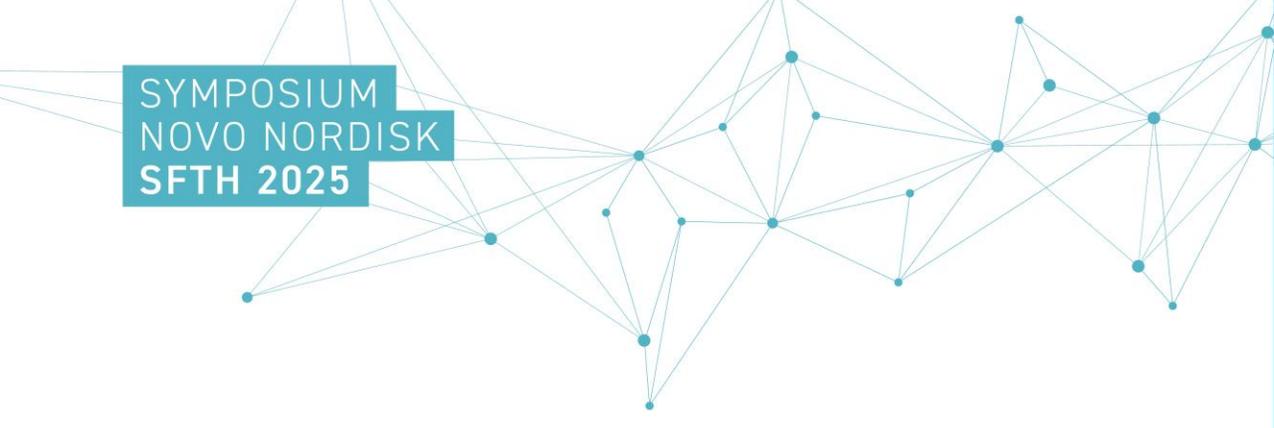
CONCLUSION

- Amélioration de l'accès au médicament en France
- Rôle clé de l'Observatoire des Traitements
- Importance du recueil de l'information en vie réelle

SYMPOSIUM
NOVO NORDISK
SFTH 2025

Merci pour votre
attention





SYMPOSIUM
NOVO NORDISK
SFTH 2025

Recours aux accès dérogatoires : quelles pratiques en clinique ?

Dr Caroline Galeotti

Hôpital Bicêtre, Kremlin Bicêtre



Recours aux accès dérogatoires : quelles pratiques en clinique ?

Dr Caroline Galeotti, CRH, CRC-MHR

CHU Bicêtre

Symposium Novo Nordisk SFTH 2025

Liens d'intérêt

- Invitation à des congrès: Roche, Sobi, CSL, Novonordisk
- Symposiums: Sobi, Roche, Novonordisk, CSL
- Consultant: Octapharma, Roche, Sobi, Novonordisk

Introduction

- Innovations thérapeutiques en hémophilie
- Besoin d'accès aux traitements avant ou en dehors de l'AMM
- Deux cadres spécifiques en France :
 - Accès compassionnel : pour patients sans alternative thérapeutique
 - Accès précoce : pour innovations prometteuses, avant remboursement officiel
- **3 patients** ayant bénéficié de ces accès dérogatoires à Bicêtre

Cas clinique n°1

- Jeune adolescent né en 2008,
- Par césarienne, pas de saignement néonatal
- Pas de cas d'hémophilie dans la famille

CARNET DE SANTÉ

Confidentiel

Prénom : _____

Nom : _____

Histoire de la maladie



2MOIS

- Découverte d'une hémophilie A sévère à l'âge de 2 mois sur un hématome du bras et de la main gauche
- Traité par du rFVIII

Histoire de la maladie



2MOIS

2 ANS

- 1^{ère} hémarthrose (genou droit)
- Accident hémorragique temporal droit avec inondation ventriculaire
 - Compliquée secondairement d'un accident ischémique contro-latéral frontal gauche
 - Mise en place d'une dérivation ventriculo-péritonéale
- Séquelles
 - Hémiparésie droite séquellaire
 - Retard des acquisitions et troubles du comportement
 - Epilepsie séquellaire sévère, crises à type d'absences (trithérapie)

Histoire de la maladie



2 MOIS

2 ANS

- Apparition d'un inhibiteur à 48 JCPA (à un mois de l'HIC)
- ITI avec du rFVIII pendant 3 ans
- Injections répétées de rFVIIa par périodes

Histoire de la maladie

2MOIS

2 ANS

5/11 ANS

- Switch vers du pFVIII devant l'échec de l'ITI
- Négativation du titrage à 6 ans
- 1^{ère} récupération normale à 7 ans
- 1^{ère} demi-vie normale à 8 ans
- Avec des doses de pFVIII de 150 UI/kg/j à 80 UI/kg/48h

Histoire de la maladie

2MOIS

1 AN

5/11 ANS

12 ANS

- Mise en place d'un traitement par emicizumab en oct 2020
- Maintien de la tolérance immune avec du pFVIII 80 UI/kg 2 fois par semaine sur PAC

Histoire de la maladie

2MOIS

1 AN

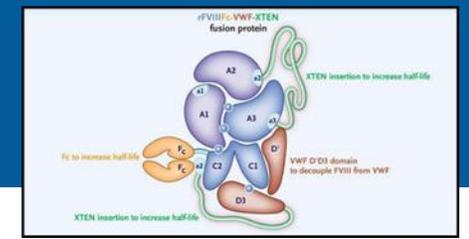
2 ANS

12 ANS

13/15 ANS

- Elargissement du maintien de la tolérance immune avec du pFVIII 80 UI/kg 1 fois par semaine puis /2 semaines sur PAC
- Ablation du PAC (7 PAC au total)
- Persistance de crises parfois quotidiennes avec chutes fréquentes
- 3 hématomes de la fesse gauche post-traumatiques

Histoire de la maladie



2MOIS

1 AN

2 ANS

12 ANS

13/15 ANS

16 ANS

- Episodes hémorragiques post-traumatiques fréquents (chutes répétées sur épilepsie mal contrôlée)
 - Hémarthroses, hématomes et fractures
- Succès de la tolérance immune
 - Titrage est $<0,4$ UB
 - Taux de récupération >1.2 UI/kg
 - Demi-vie = 7-10h sous pFVIII
- Demande d'accès compassionnel à l'efanesoctocog alfa
 - Pour assurer un niveau de protection plus élevé
 - Pour poursuivre le maintien de tolérance

Sous prophylaxie par efanesoctocog alfa

- En dec 2024
 - Arrêt de l'emicizumab
 - Début du traitement par efanesoctocog alfa 45 UI/kg par semaine
- Depuis
 - Pas d'épisode hémorragique malgré des chutes fréquentes
 - Le titrage reste négatif
 - Taux de FVIII post-injection élevé (interprétation?)

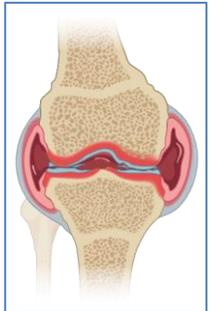
Cas clinique N°2

- Jeune garçon né en 2018
- Mère conductrice d'une hémophilie A modérée/mineure
 - Les autres membres de la famille atteints de l'hémophilie A familiale et connus à Bicêtre présentent des taux ayant fluctué de 6 à 17% (mais groupe sanguin B)
- AVB
- Histoire de la maladie
 - Diagnostic d'HA à la naissance (FVIII=6% au sang de cordon)
 - FVIII contrôlé à 2 mois: 3%
- Déficit en facteur Willebrand associé (bilan à 1 an)
 - FWGPIbM=37%
 - FWAg=38%
- Groupe O



Episodes hémorragiques

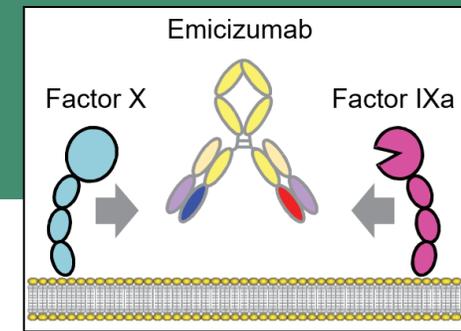
- Bosse sérosanguine à la naissance disparue en 2-3 jours, scanner cérébral normal
- 1^{er} traitement à 1 an suite à un saignement buccal post-traumatique
- 4 épisodes d'hémarthroses
 - Genou gauche à l'âge de 4 ans (2022)
 - Genou droit à l'âge de 5 ans (2023)
 - Cheville droite fin juillet 2023 et septembre 2023 (pas de traumatisme retrouvé)



**Indication à la mise en place d'une prophylaxie mais
voie d'abord veineuse difficile**

Sous prophylaxie par emicizumab

- Demande d'accès précoce via la plateforme pour l'emicizumab le 18/08/2023 (HA modérée)
- Traitement débuté le 14/09/2023
- Vu à S1, S2, S5 et S9:
 - Evaluation de la bonne tolérance du traitement
 - Séances d'ETP
 - Suivi de l'évolution de l'hémarthrose en cours de traitement par du rFVIII
- Injections administrées par voie sous-cutanée dans les cuisses par les parents qui sont infirmiers
 - Contention nécessaire au début
 - Après plusieurs séances d'hypnose, les injections se passent mieux
 - Ne met plus de crème anesthésiante



Sous prophylaxie par emicizumab

- Quelques épisodes hémorragiques post-traumatiques traités
 - Plusieurs hématomes
 - PAS d'hémarthrose
- Depuis février 2024: mise à disposition de l'emicizumab, accessible en ville

Cas clinique N°3

- Né en Italie en 2010, en France depuis l'âge de 5 ans
- AVB, pas de saignement néonatal
- Histoire de la maladie
 - Découverte d'une hémophilie B sévère à l'âge de 3 mois sur des ecchymoses
 - 1^{er} traitement à 1 an (hémorragie de la gorge) (rFIX)
 - Rash cutané à 9 JCPA (Inh-)
 - 1^{ère} hémarthrose à 23 mois (genou droit)
 - Apparition dans les suites d'un inhibiteur à 60 JCPA
 - ITI alors débutée
 - Nombreuses hémarthroses des chevilles et genoux
 - Arthropathie du genou droit liée à de nombreuses hémarthroses



Traitements reçus

rFIX

En 2012 (en Italie) : rFIX 100 UI/kg/24h
- Devant l'apparition d'une protéinurie sans syndrome néphrotique, espacé/48h

En 2015 : rapprochement/24h
- Plusieurs épisodes d'hémarthroses du genou droit, hématome du psoas, hémarthrose du coude G

rFVIIa

rFVIIa:
- Utilisé pour traiter les épisodes hémorragiques
- Et également par périodes prolongées, injections répétées/24h à 48h

rFIX-Fc

17/10/2018 :
Poursuite ITI (switch rFIX-Fc)
Janvier 2019 : interrompu car absence d'efficacité et plusieurs épisodes d'hémarthroses du coude G et de la cheville G

aPCC

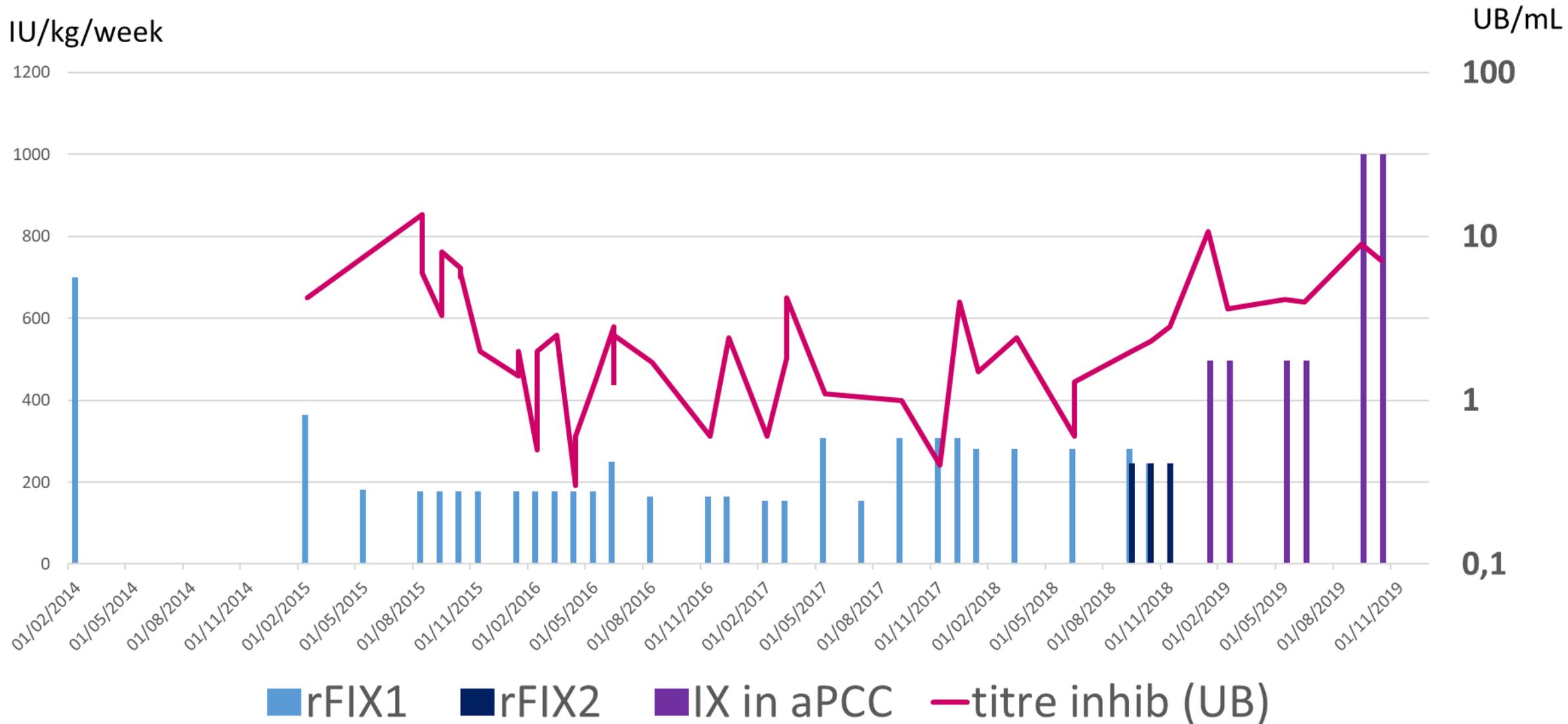
9/01/2019 : ITI+TP par aPCC 70 UI/kg/24h
En 2019/2020, 2 épisodes d'hémarthroses

Juin 2020 : arrêt de l'aPCC à cause de l'apparition d'un syndrome néphrotique et de réactions allergiques
Reprise du rFVIIa
6 épisodes d'hémarthroses

Oct 2020/Fev 2021 : reprise de l'aPCC

Devant l'impasse thérapeutique du fait de l'échec d'ITI, demande auprès de l'ANSM d'un accès compassionnel au concizumab en juin 2020

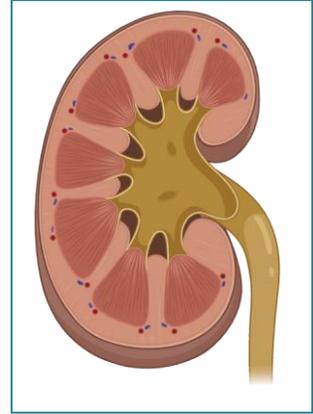
Titre d'inhibiteurs



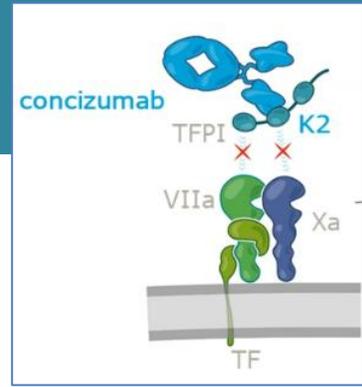
Titre d'inhibiteur MAX en France à 10,7 UB, en échec d'ITI

Complications rénales

- Apparition en 2012 d'une protéinurie sous rFIX
- Apparition d'un syndrome néphrotique sous aPCC en juin 2020
- Traité par du rituximab, urticaire diffus et apparition d'Ac anti-rituximab
- 2 cures d' obinutuzumab (anti-CD20) en oct 2020 et juin 2021
- Actuellement protéinurie/créatininurie négative



Concizumab



- Débuté le 1/03/2021 à titre compassionnel (accord de l'ANSM)
 - Pas d'inclusion possible dans un protocole de recherche clinique du fait de l'âge < 12 ans
 - Résultats disponibles (adolescents/adultes)
- Dose de charge: 1 mg/kg
- Puis 0,2 mg/kg/j
- Dose augmentée à 0,25 mg/kg/j en mars 2023 conformément aux instructions d'adaptation posologique (concentration concizumab < 200 ng/ml)
- Passage en accès précoce le 02/01/2024

Concizumab

- Traitement bien toléré
- Injections administrées par voie sous-cutanée dans les cuisses par une IDE la première fois puis par la mère, qui a suivi des séances d'ETP
- ETP dispensée par l'équipe multidisciplinaire
- Actuellement, c'est l'enfant qui fait ses injections tout seul

Sous prophylaxie par concizumab

- Pendant 24 mois, pas de saignement spontané
- Retrait du PAC sous rFVIIa (1 dose à H0, puis H24)

Reprise d'une activité physique par le patient

- 1 épisode d'hémarthrose du genou gauche suite à 1 chute à la patinoire, traité 3 j après le traumatisme et contexte fébrile

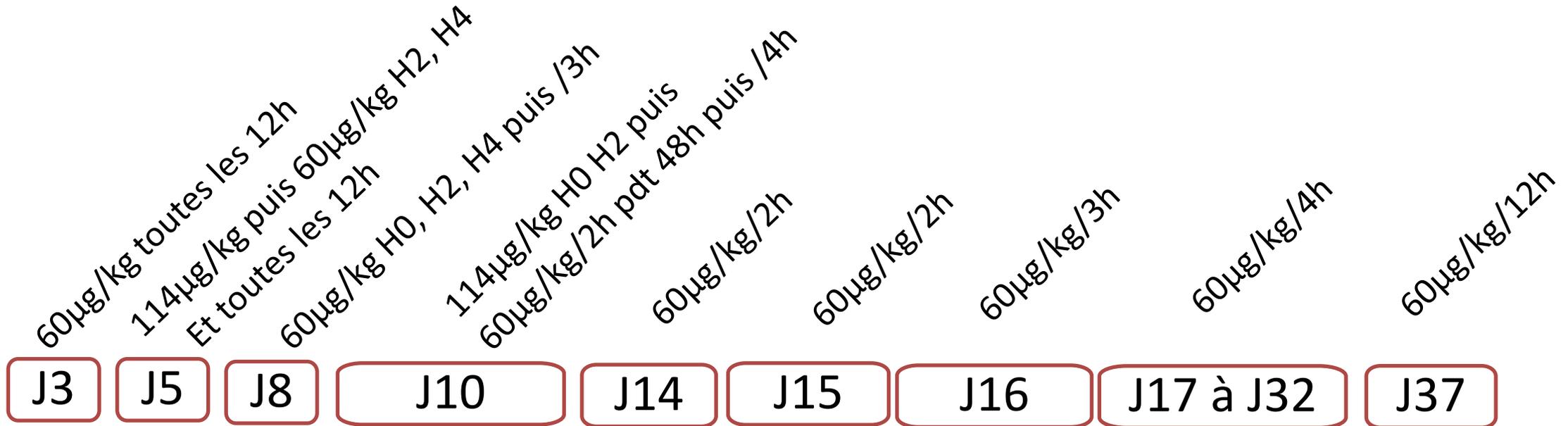
*Difficultés thérapeutiques du clinicien:
- Comment traiter le saignement?*

Schéma thérapeutique

Difficultés thérapeutiques du clinicien:

- Comment traiter le saignement?
- Comment traiter la chirurgie?

Traitement par rFVIIa



Prise en charge à J3

Lavage arthroscopique

suspicion d'arthrite septique car fébrile avec CRP=200 mg/L, contexte infection grippale

Récidive hémorragique

à l'ablation du redon

Reprise chirurgicale

Sous prophylaxie par concizumab

- 1 épisode d'hémarthrose du genou gauche suite à 1 chute à la patinoire, traité 3 j après le traumatisme et contexte fébrile
- 1 épisode d'hémarthrose du genou droit post-traumatique (chute lors d'un saut de haie) traité pendant 3 jours
- Extraction de 2 dents de sagesse
 - Saignement sous 90 µg/kg de rFVIIa
 - Augmentation des doses à 120 µg/kg
 - Arrêt du saignement
 - Traité pendant 2 jours

Conclusions pour ce cas clinique

- Prophylaxie par concizumab efficace chez des patients avec une HB sévère qui n'ont pas accès à une prophylaxie standard du fait de l'inhibiteur
- Réduction notable des événements hémorragiques
- Traitement très simple à utiliser, non douloureux
- Amélioration de la qualité de vie
- Le traitement des épisodes hémorragiques peut être compliqué

- Patient poursuit la prophylaxie par concizumab

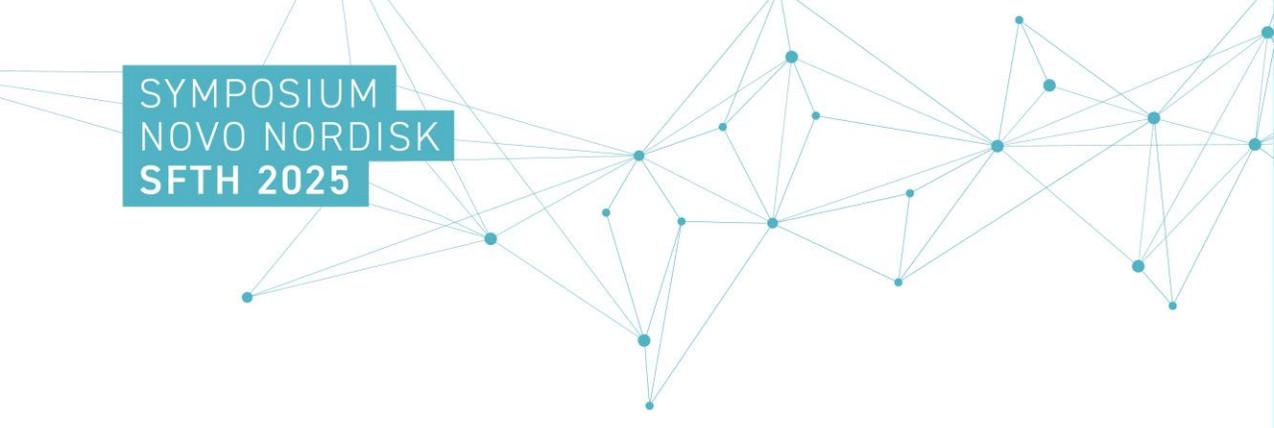
Conclusion

- Ces **trois cas cliniques** montrent l'impact concret des accès dérogatoires :
 - Prise en charge de patients sans alternative thérapeutique
- **Pour les cas présentés :**
 - Réduction des saignements majeurs
 - Qualité de vie nettement améliorée (scolarité, activités sportives)
 - Limitation des complications articulaires, des hospitalisations et de l'absentéisme scolaire
- Ces résultats soulignent :
 - L'importance d'offrir un **accès rapide et sécurisé** aux innovations thérapeutiques
 - Le rôle déterminant des **dispositifs compassionnels et précoces** dans les maladies rares comme l'hémophilie sévère

SYMPOSIUM
NOVO NORDISK
SFTH 2025

Merci pour votre
attention





SYMPOSIUM
NOVO NORDISK
SFTH 2025

Place de la biologie dans les nouvelles approches thérapeutiques

Dr Christophe Nougier

Pharmacien Biologiste, Hospices civils de Lyon



Place de la biologie dans les nouvelles approches thérapeutiques



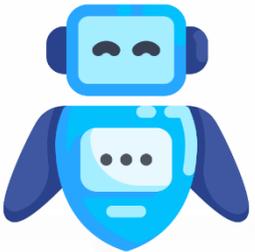
Christophe NOUGIER

Liens d'intérêts



- Consultant, expert ou board:

Novo Nordisk, Sobi, Werfen, Siemens, Roche



- Aucune utilisation d'IA pour réaliser cette présentation

Pourquoi avoir recours à la biologie en Hémophilie?



Diagnostic



Adaptation posologique:
- Pharmacocinétique
- Chirurgies lourdes



Complications iatrogènes



Sensible et spécifique pour:

- Le diagnostic de l'hémophilie
- Caractériser la sévérité de la maladie
- Une bonne corrélation au phénotype clinique



Précis et suffisamment fiable pour:

- Déterminer le taux résiduel
- Déterminer le pic



Adapté et rapide pour détecter:

- L'apparition d'un inhibiteur
- D'un potentiel risque thrombotique

Historique du traitement de l'hémophilie

1950 1980 2010 2018 2025

Thérapie substitutive

Transfusion de plasma
Cryoprécipité
Concentrés de Facteurs
VIII et IX plasmatiques

Concentrés de Facteurs VIII
et IX plasmatiques
Concentrés de Facteurs VIII
et IX recombinants

Concentrés de Facteurs
VIII et IX recombinants
Longue demi-vie
(protéines fusion, PEG..)

Concentrés de
Facteurs VIII
recombinants UHL

Thérapie non substitutive

Anticorps bispécifiques
Anticorps anti-TFPI
RNAi AT

Thérapie génique

valoctocogene roxaparvovec
etranacogene dezaparvovec (FIX Padua)

Surveillance biologique adaptée?

TCA

Dosage chromométrique

Dosage chromogénique

Tests globaux d'hémostase
Tests spécifiques

AT: antithrombine; PEG: polyéthylène glycol; , RNAi: acide ribonucléique interférent; TCA: taux de céphaline activée; TFPI: inhibiteur de la voie du facteur tissulaire; UHL: ultra-longue demi-vie

Ozelo MC, Yamaguti-Hayakawa GG. Impact of novel hemophilia therapies around the world. Res Pract Thromb Haemost.

2022 Apr 12;6(3):e12695. doi: 10.1002/rth2.12695. PMID: 35434467; PMCID: PMC9004233

Surveillance biologique des nouvelles thérapeutiques de l'hémophilie

des tests adaptés ou de nouveaux tests

Thérapie substitutive



- Mesure de l'activité facteurs
- Technique adaptée aux concentrées de FVIII ou FIX
- Dosage spécifique?
ex: efanesoctocog alfa

Thérapie génique



- Sérologie Ac anti-AAV



- Efficacité: dosage activité facteur: technique adaptée
- Tolérance: bilan hépatique

Thérapie non substitutive



- Dosage spécifique local ou externalisé
ex: emicizumab



- Dosage spécifique externalisé
ex: concizumab



- Dosage spécifique local adapté
ex: fitusiran

Ac: anticorps; AAV: virus adéno-associé

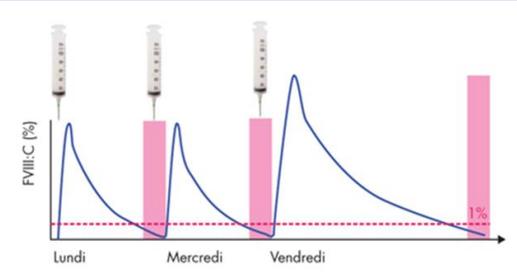


Laboratoire local



Sous-traitance

Thérapie substitutive: adapter les outils de surveillance

OBJECTIFS	DIFFICULTES	EVOLUTIONS
<ul style="list-style-type: none">• Adapter le traitement en mesurant l'activité coagulante:<ul style="list-style-type: none">• Pharmacocinétique• Taux de récupération• Dose• Rythme d'injection 	<ul style="list-style-type: none">• Mesure d'une activité de molécules structurellement différentes du FVIII ou FIX physiologiques• Discordances observées entre les techniques, les réactifs utilisés pour la mesure d'activité• Pas de technique ou de réactif universels• Disposer dans un laboratoire de plusieurs types de réactifs	<ul style="list-style-type: none">• Utiliser des calibrations spécifiques pour les mesures d'activité mais disponibilité des calibrants, des CIQ?• Utiliser des tests globaux (TGT, TVE) plus

CIQ: contrôle interne de qualité; TGT: test de génération de thrombine; TVE: test de visco-élasticité

Thérapie substitutive: adapter les outils de surveillance

Utiliser des calibrations spécifiques pour les mesures d'activité

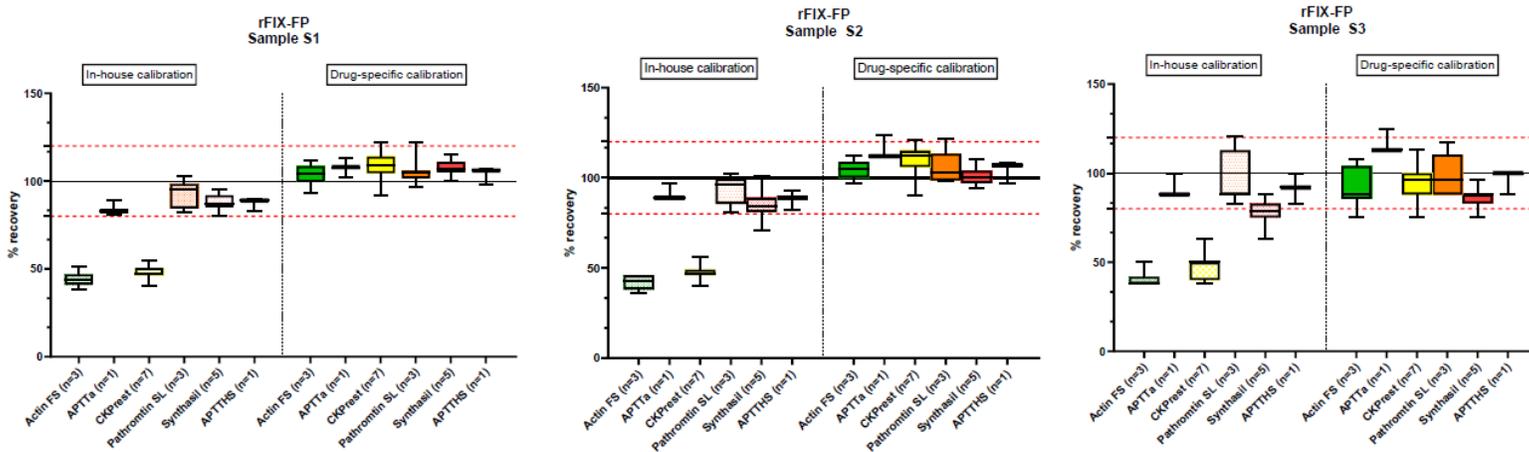


Figure 1: Recoveries of rFIX-FP in S1, S2, S3 samples function of calibration and reagents used

Received: 7 January 2025 | Revised: 23 January 2025 | Accepted: 23 January 2025
<https://doi.org/10.1016/j.jtha.2025.01.024>

JTH COMMENTARY

jth

Monitoring ultralong half-life recombinant factor VIII: a product-specific calibrator is urgently needed to enable accurate measurement in all patients

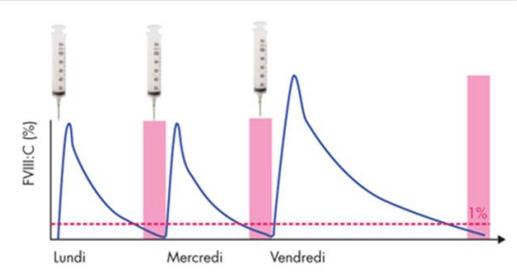
Annette Bowyer | Steve Kitchen

Department of Coagulation, Sheffield Teaching Hospitals National Health Service Foundation Trust, Sheffield, United Kingdom

Correspondence

Annette Bowyer, Department of Coagulation, Sheffield Teaching Hospitals, Sheffield, S10 2JF, UK.
Email: annette.bowyer@nhs.net

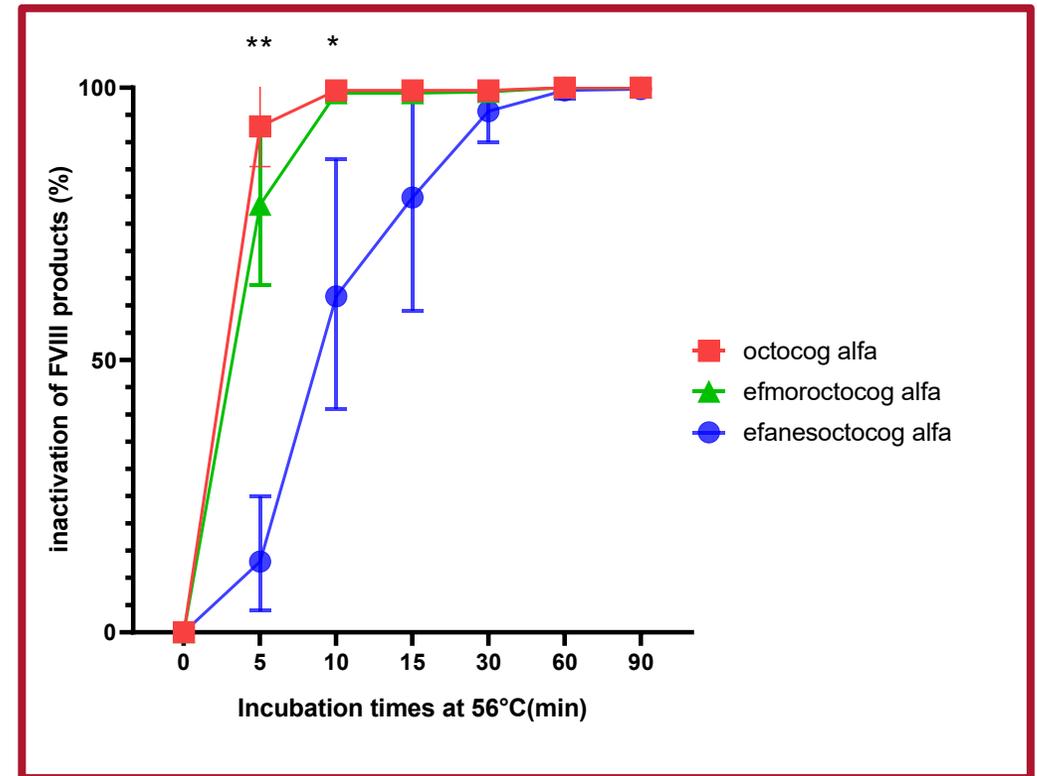
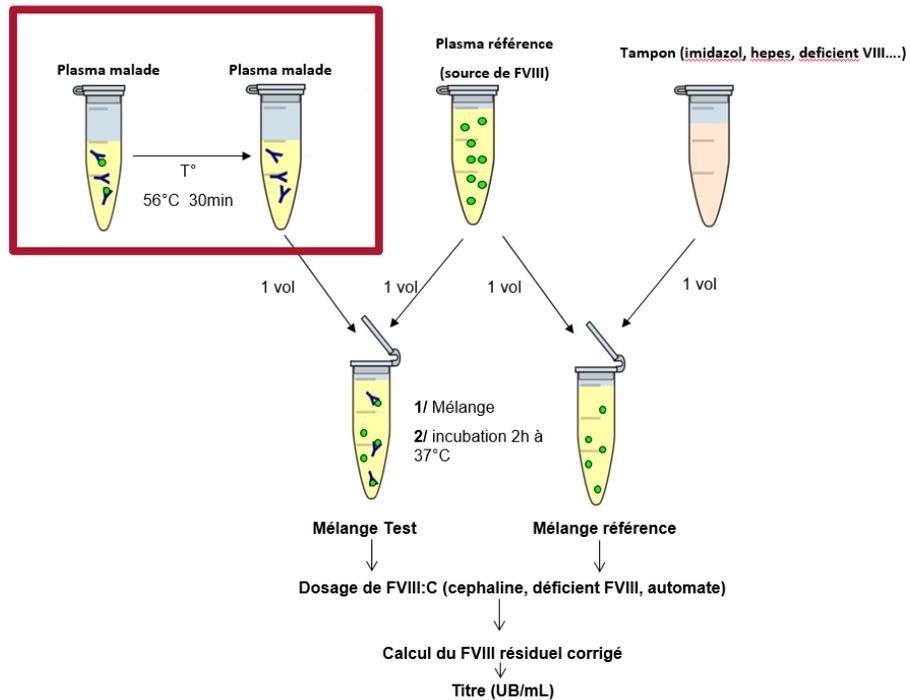
Thérapie substitutive: adapter les outils de surveillance

OBJECTIFS	DIFFICULTES	EVOLUTIONS
<ul style="list-style-type: none"> • Adapter le traitement en mesurant l'activité coagulante: <ul style="list-style-type: none"> • Pharmacocinétique • Taux de récupération • Dose • Rythme d'injection 	<ul style="list-style-type: none"> • Mesure d'une activité de molécules structurellement différentes du FVIII ou FIX physiologiques • Discordances observées entre les techniques, les réactifs utilisés pour la mesure d'activité • Pas de technique ou de réactif universels • Disposer dans un laboratoire de plusieurs type de réactifs 	<ul style="list-style-type: none"> • Utiliser des calibrations spécifiques pour les mesures d'activité mais disponibilité des calibrants, des CIQ? • Utiliser des tests globaux (TGT, TVE) plus
<ul style="list-style-type: none"> • Détecter un effet iatrogène <ul style="list-style-type: none"> • Apparition d'un inhibiteur 	<ul style="list-style-type: none"> • Technique Bethesda ou Nijmegen réalisé avec des molécules natives de FVIII ou de FIX • Caractéristiques physicochimiques spécifiques des nouveaux traitements 	<ul style="list-style-type: none"> • Adapter les tests Bethesda Nijmegen en utilisant des molécules thérapeutiques • Adapter les conditions de réalisation • Autres techniques (immunologiques?)

CIQ: contrôle interne de qualité; TGT: test de génération de thrombine; TVE: test de visco-élasticité

Thérapie substitutive: adapter les outils de surveillance

Adapter les tests Bethesda/Nijmegen



> Haemophilia. 2025 Sep 23. doi: 10.1111/hae.70137. Online ahead of print.

Is Incubation for 30 Minutes at 56°C Sufficient to Fully Inactivate Efanesoctocog Alfa?

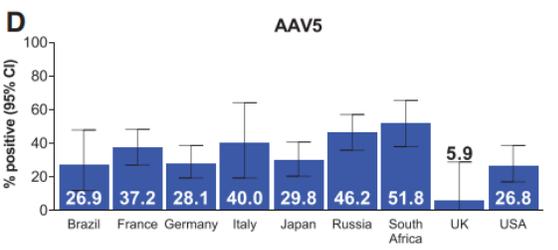
Annette Bowyer¹

Research Letter

Turning up the heat: optimizing Bethesda assays for efanesoctocog alfa monitoring

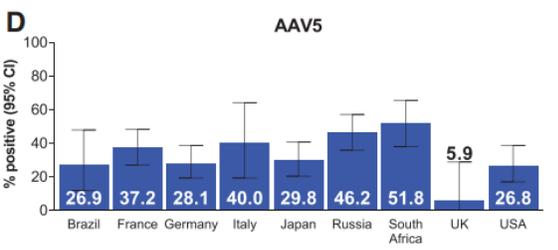
Agathe Herb¹, Jordan Wimmer¹, Dominique Desprez², Olivier Feugeas², Laurent Mauvieux^{1,3}, Laurent Sattler¹

Thérapie génique: des tests prédictifs et des outils de surveillance adaptés

OBJECTIFS	DIFFICULTES	EVOLUTIONS																				
<ul style="list-style-type: none">• Eligibilité à la thérapeutique:<ul style="list-style-type: none">• Détection des anticorps anti-vecteur (AAV)  <table border="1"><caption>AAV5 Seroprevalence by Country</caption><thead><tr><th>Country</th><th>% positive (95% CI)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Brazil</td><td>26.9</td></tr><tr><td>France</td><td>37.2</td></tr><tr><td>Germany</td><td>28.1</td></tr><tr><td>Italy</td><td>40.0</td></tr><tr><td>Japan</td><td>29.8</td></tr><tr><td>Russia</td><td>46.2</td></tr><tr><td>South Africa</td><td>51.8</td></tr><tr><td>UK</td><td>5.9</td></tr><tr><td>USA</td><td>26.8</td></tr></tbody></table>	Country	% positive (95% CI)	Brazil	26.9	France	37.2	Germany	28.1	Italy	40.0	Japan	29.8	Russia	46.2	South Africa	51.8	UK	5.9	USA	26.8	<ul style="list-style-type: none">• Standardisation des tests• Seuil de positivité ? Variable en fonction des TG	<ul style="list-style-type: none">• Utiliser les résultats de laboratoires centraux afin de diminuer la variabilité inter-laboratoire
Country	% positive (95% CI)																					
Brazil	26.9																					
France	37.2																					
Germany	28.1																					
Italy	40.0																					
Japan	29.8																					
Russia	46.2																					
South Africa	51.8																					
UK	5.9																					
USA	26.8																					

TG: thérapie génique

Thérapie génique: des tests prédictifs et des outils de surveillance adaptés

OBJECTIFS	DIFFICULTES	EVOLUTIONS																				
<ul style="list-style-type: none">• Eligibilité à la thérapeutique:<ul style="list-style-type: none">• Détection des anticorps anti-vecteur (AAV)  <table border="1"><caption>AAV5 % positive (95% CI)</caption><thead><tr><th>Country</th><th>% positive (95% CI)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Brazil</td><td>26.9</td></tr><tr><td>France</td><td>37.2</td></tr><tr><td>Germany</td><td>28.1</td></tr><tr><td>Italy</td><td>40.0</td></tr><tr><td>Japan</td><td>29.8</td></tr><tr><td>Russia</td><td>46.2</td></tr><tr><td>South Africa</td><td>51.8</td></tr><tr><td>UK</td><td>5.9</td></tr><tr><td>USA</td><td>26.8</td></tr></tbody></table>	Country	% positive (95% CI)	Brazil	26.9	France	37.2	Germany	28.1	Italy	40.0	Japan	29.8	Russia	46.2	South Africa	51.8	UK	5.9	USA	26.8	<ul style="list-style-type: none">• Standardisation des tests• Seuil de positivité ? Variable en fonction des TG	<ul style="list-style-type: none">• Utiliser les résultats de laboratoires centraux afin de diminuer la variabilité inter-laboratoire
Country	% positive (95% CI)																					
Brazil	26.9																					
France	37.2																					
Germany	28.1																					
Italy	40.0																					
Japan	29.8																					
Russia	46.2																					
South Africa	51.8																					
UK	5.9																					
USA	26.8																					
<ul style="list-style-type: none">• Surveiller l'efficacité en mesurant l'activité coagulante	<ul style="list-style-type: none">• Transgène codant pour des facteurs modifiés (rFIX Padua, rFVIII BDD)	<ul style="list-style-type: none">• Adapter les techniques de mesure de l'activité coagulante																				

Thérapie génique: des tests prédictifs et des outils de surveillance adaptés

- Adapter les techniques de mesure de l'activité coagulante

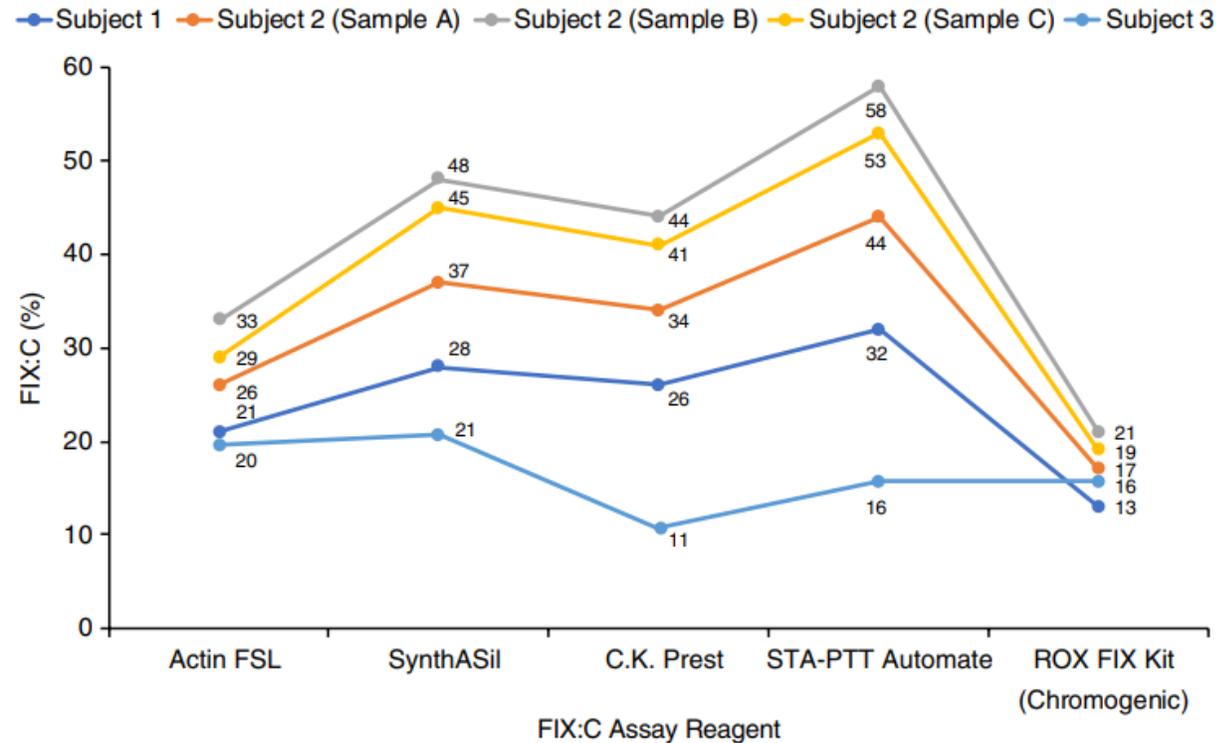


FIGURE 2 FIX:C measured in plasma from subjects who received fidanacogene elaparvovec gene therapy. FIX:C, coagulant activity of factor IX

Thérapie génique: des tests prédictifs et des outils de surveillance adaptés

OBJECTIFS	DIFFICULTES	EVOLUTIONS																				
<ul style="list-style-type: none"> Eligibilité à la thérapie: <ul style="list-style-type: none"> Détection des anticorps anti-vecteur (AAV) <div data-bbox="231 504 792 753"> <table border="1"> <caption>AAV5 % positive (95% CI)</caption> <thead> <tr> <th>Country</th> <th>% positive (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Brazil</td><td>26.9</td></tr> <tr><td>France</td><td>37.2</td></tr> <tr><td>Germany</td><td>28.1</td></tr> <tr><td>Italy</td><td>40.0</td></tr> <tr><td>Japan</td><td>29.8</td></tr> <tr><td>Russia</td><td>46.2</td></tr> <tr><td>South Africa</td><td>51.8</td></tr> <tr><td>UK</td><td>5.9</td></tr> <tr><td>USA</td><td>26.8</td></tr> </tbody> </table> </div> 	Country	% positive (95% CI)	Brazil	26.9	France	37.2	Germany	28.1	Italy	40.0	Japan	29.8	Russia	46.2	South Africa	51.8	UK	5.9	USA	26.8	<ul style="list-style-type: none"> Standardisation des tests Seuil de positivité ? Variable en fonction des TG 	<ul style="list-style-type: none"> Utiliser les résultats de laboratoires centraux afin de diminuer la variabilité inter-laboratoire
Country	% positive (95% CI)																					
Brazil	26.9																					
France	37.2																					
Germany	28.1																					
Italy	40.0																					
Japan	29.8																					
Russia	46.2																					
South Africa	51.8																					
UK	5.9																					
USA	26.8																					
<ul style="list-style-type: none"> Surveiller l'efficacité en mesurant l'activité coagulante 	<ul style="list-style-type: none"> Transgène codant pour des facteurs modifiés (rFIX Padua, rFVIII BDD) 	<ul style="list-style-type: none"> Adapter les techniques de mesure de l'activité coagulante 																				
<ul style="list-style-type: none"> Détecter un effet iatrogène 	<ul style="list-style-type: none"> Réalisation du Bilan hépatique au sein d'un même laboratoire inclusion et suivi (CV <10% ISCC) Critère d'alerte: Détecter une augmentation rapide (1.5xN) des transaminases (ALAT, ASAT) → conditionne la mise en place de la corticothérapie 	<ul style="list-style-type: none"> Bilan hépatique régulier 																				

Thérapie non substitutive: exemple du concizumab

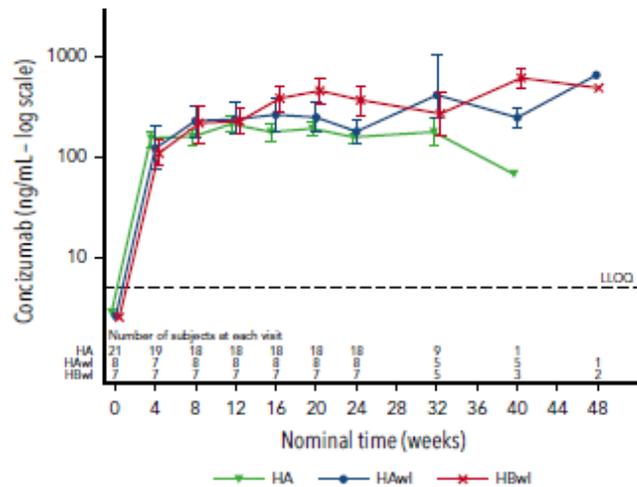
OBJECTIFS	DIFFICULTES	EVOLUTIONS
<ul style="list-style-type: none">• Adapter le traitement en mesurant la concentration:<ul style="list-style-type: none">• Adaptation sur la concentration plasmatique de concizumab à 4 semaines : (<200ng/mL : ↑; >4000 ng/mL: ↓)	<ul style="list-style-type: none">• Différentes techniques de mesure d'un antiTFPI• Pas de standardisation entre les techniques• Risque de variabilité du résultat rendu	<ul style="list-style-type: none">• Laboratoire centralisé• Organiser la sous-traitance

Thérapie non substitutive: pourquoi doser concizumab?

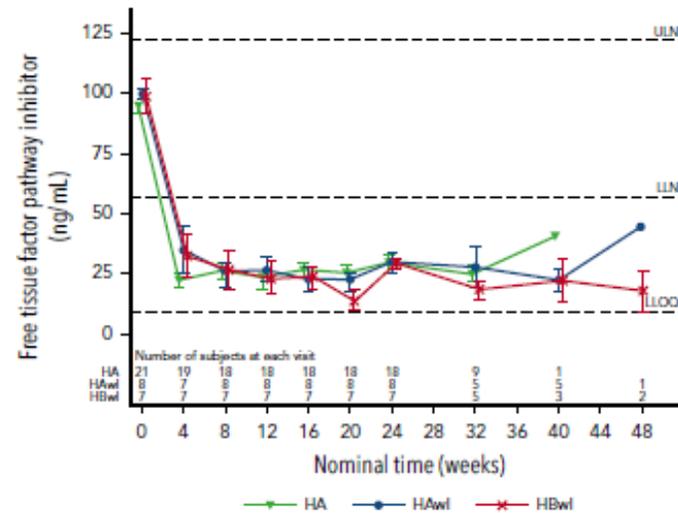
Effet hémostatique du concizumab

Corrélation entre l'augmentation de la concentration de concizumab, la diminution du TFPI libre et la normalisation de la génération de thrombine dans le plasma de patients en prophylaxie par le concizumab

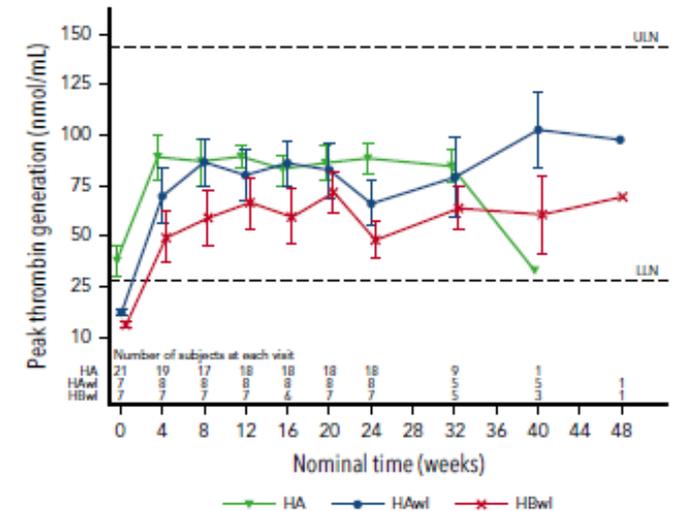
concizumab



TFPI libre*



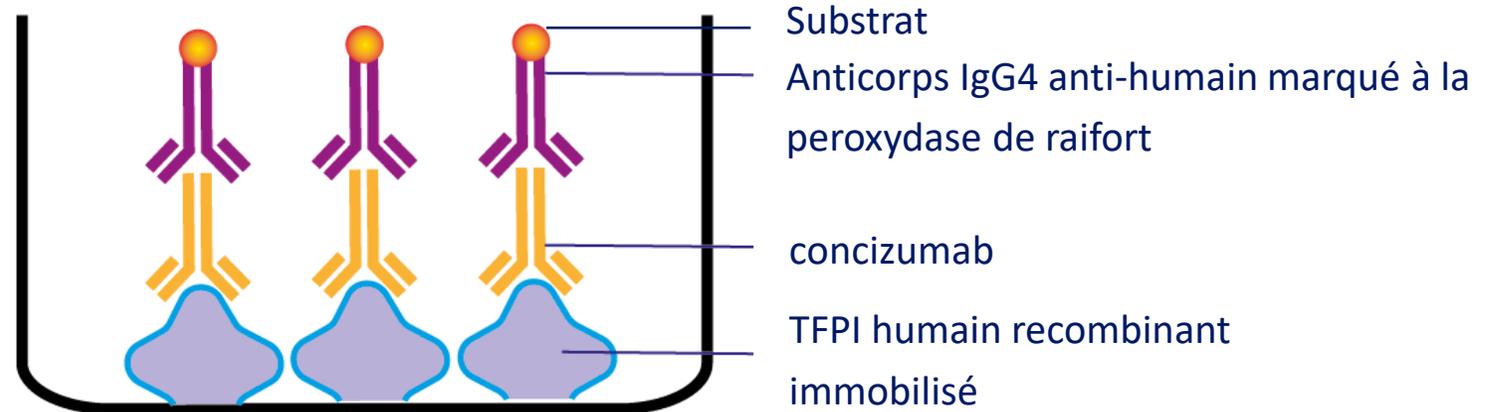
Génération de thrombine



*TFPI libre = TFPI non lié au concizumab

En pratique: mesure de la concentration de concizumab

Représentation graphique pour illustrer le test ELISA



- **Test ELISA** : pour la mesure de la concentration de concizumab, à partir de plasma de patient

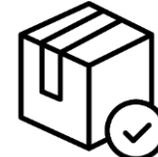
Thérapie non substitutive: exemple du concizumab, nouvelle organisation

Adaptation sur la concentration plasmatique de concizumab

- Contact avec laboratoire centralisé via une plateforme sécurisé
- Livraison du kit en 24-48h
- Prélèvement, pré-analytique et conservation au laboratoire local
- Enlèvement et acheminement au laboratoire central par transporteur
- Résultat en moins d'une semaine



Order collection



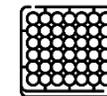
Sample kit



Prélèvement/conservation



Transport



Analyse



Consultation



Thérapie non substitutive: adapter les tests biologiques

OBJECTIFS	DIFFICULTES	EVOLUTIONS
<ul style="list-style-type: none"> • Adapter le traitement en mesurant la concentration: <ul style="list-style-type: none"> • Adaptation sur la concentration plasmatique de concizumab à 4 semaines : : (<200ng/mL : ↑; >4000 ng/mL: ↓) 	<ul style="list-style-type: none"> • Différente techniques de mesure d'un antiTFPI • Pas de standardisation entre les techniques • Risque de variabilité du résultat rendu 	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratoire centralisé • Organiser la sous-traitance
<ul style="list-style-type: none"> • Adapter le traitement en mesurant l'activité anticoagulante <ul style="list-style-type: none"> • Fitusiran: concentration cible d'AT =15-35% 	<ul style="list-style-type: none"> • Le dosage d'antithrombine dans les laboratoires est peu précis sur les faibles taux d'AT 	<ul style="list-style-type: none"> • Réaliser une gamme basse d'AT
<ul style="list-style-type: none"> • Détecter une perte d'efficacité (ADA) ou un défaut d'observance d'emicizumab: Mesure de la concentration 	<ul style="list-style-type: none"> • Interférence sur les tests basés sur le TCA • Pas de tests classiques corrélés à la concentration 	<ul style="list-style-type: none"> • Mise en place de test spécifique de la mesure d'emicizumab • Mise en place de test insensible à l'emicizumab pour le suivi des inhibiteurs antiVIII (tests FVIII chromogéniques bovins)

Quel avenir pour ces tests adaptés ou ces nouveaux tests ?

- Tests en dehors de la nomenclature des actes de biologie (emicizumab, concizumab...):
 - Absence de la table nationale de codage de la biologie (NABM)
 - Absence de la liste 2024 des actes hors nomenclatures (LAHN) (RIHN Juillet 2025)

Quel avenir pour ces tests adaptés ou ces nouveaux tests ?

- Tests en dehors de la nomenclature des actes de biologie (emicizumab, concizumab...):
 - Absence de la table nationale de codage de la biologie (NABM)
 - Absence de la liste 2024 des actes hors nomenclatures (LAHN) (RIHN Juillet 2025)
- La notion de tests compagnons ou « *companion diagnostic* »:
 - examen biologique spécifiquement associé à l'utilisation d'un médicament donné
 - Dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* soumis à la réglementation européenne
 - Doit fournir des informations essentielles pour une utilisation sûre et efficace d'un médicament donné:
Stratification en vue de déterminer la dose de médicament
 - doit être adapté au parcours connu du patient dans un contexte pathologique spécifique
- Surtout développer pour cibler l'efficacité thérapeutique
exemple en oncologie (2024):
 - Le test de la mutation EGFR dans le cancer du poumon pour savoir si un patient peut bénéficier d'un inhibiteur de tyrosine kinase.
 - Le statut HER2 dans le cancer du sein pour décider d'un traitement par trastuzumab
 - recherche de quantification du gène de fusion BCR-ABL dans le diagnostic et suivi de la LMC et LAL

LAHN: liste des actes hors nomenclature; LAL: leucémie aiguë lymphoblastique; LMC: leucémie myéloïde chronique; NABM: codage des actes biologiques; RIHN: Référentiel des actes innovants hors nomenclature

<https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/innovation-et-recherche/rihn>

US Food and Drug Administration – Medical devices – June 2023 <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/companion-diagnostics>

Processus pour identifier un test compagnon en France

Acteurs

- Dossier scientifique et médico-économique rédigé par fabricant du test, industriels du médicaments, structure hospitalière (centre de biologie médicale spécialisés CHU)
- Dossier à soumettre à l'HAS (CNEDiMITS)

Critères d'évaluation

Le dossier doit démontrer:

- 1/ **Validité analytique**: mesure d'intérêt avec exactitude et fiabilité, sensibilité, spécificité, la reproductibilité, la robustesse et la satisfaction des contrôles qualité.
- 2/ **Validité clinique du test**: impact sur la prescription du médicament, bénéfique pour le patient
- 3/ **Utilité clinique**: aptitude à améliorer le devenir clinique des patients en événements cliniques mesurables, et à apporter une valeur ajoutée en termes d'optimisation de décision de traitement et en corollaire de stratégie thérapeutique

Avis HAS puis NABM

- Avis favorable ou défavorable HAS
- Inscription RIHN? Sur durée limitée
- Avis NABM: inscription à la NABM et pris en charge par l'assurance maladie

CNEDiMITS: Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé ; HAS: Haute Autorité de Santé; NABM: codage des actes biologiques ; RIHN: Référentiel des actes innovants hors nomenclature

Approbation FDA du test compagnon dosage concizumab

FDA Approved Test Measures Concizumab-mtci in Hemophilia Patients

The ConcizuTrace ELISA CDx test was developed as a new option for determining the amount of concizumab-mtci in hemophilia patients.

Jun 18, 2025

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has approved the ConcizuTrace™ ELISA Companion Diagnostic (CDx) test, which helps to determine the amount of concizumab-mtci that is circulating in an individual who has taken the product.

Concizumab-mtci is a subcutaneous therapy for routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes in adult and pediatric patients 12 years of age and older with hemophilia A with factor VIII inhibitors or hemophilia B with factor IX inhibitors. The product is manufactured by Novo Nordisk and was approved under the brand name Alhemo® by the FDA in December of 2024. It is developed using a synthetically produced (recombinant) antibody derived from a single cell clone designed to be equally effective in individuals with hemophilia A and B, irrespective of inhibitor status.

Concizumab-mtci targets an anticoagulant protein known as tissue factor pathway inhibitor (TFPI) and works by blocking and effectively preventing TFPI from performing the anticoagulant function that it naturally carries out in the human body. This type of therapy allows treaters to forgo the need for regular prophylaxis with traditional, intravenously infused factor replacement.

The ConcizuTrace ELISA CDx test was developed as a new option for determining the amount of concizumab-mtci in hemophilia patients. It is an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) intended for the quantitative measurement of concizumab-mtci concentration in human plasma samples from hemophilia A and B patients after four weeks from when treatment began. ELISA is a laboratory technique that is often used to detect specific antibodies, antigens, proteins, and hormones in bodily fluids. These measurements are used to help inform any adjustments that may be made to optimize dosing.

The test is manufactured by Randox Laboratories, who in a recent press release said that this FDA approval follows more than three years of "innovative development and collaboration" with Novo Nordisk. Visit the [Randox website](#) to learn more about the test, including additional tools used for blood sample collection and transportation, and the web portal platform used for housing accessing test results.

Antithrombin Blood Test Now FDA Cleared as a Companion Diagnostic for fitusiran

Tarrytown, NY | 03/28/2025

Siemens Healthineers announced today its [Innovance Antithrombin assay](#) has achieved FDA clearance for a new claim allowing it to be used as a companion diagnostic test for people receiving treatment with Qfitlia™ (fitusiran), a Sanofi hemophilia therapy.¹ Hemophilia is a lifelong genetic bleeding disorder that significantly affects the people living with the disease, creating potentially life-threatening risks from otherwise normal situations experienced by those without hemophilia. The body's inability to clot blood effectively can prolong bleeding after injuries, result in excessive bruising and joint pain, and increase risks during surgery or other medical procedures.

Qfitlia will support people living with hemophilia A or B, with or without inhibitors, by helping to rebalance one of the body's critical clotting mechanisms to prevent bleeding. The Innovance Antithrombin blood test from Siemens Healthineers will aid in monitoring patients' AT activity to support Qfitlia dosing in adult and pediatric patients aged 12 years and older. It is the only assay cleared for this indication.

"Every healthcare industry player has a meaningful role in driving patient care forward. When we collaborate to innovate, we can achieve impactful advancements that can change lives and improve patient outcomes. Diagnostics tests such as the Siemens Healthineers Innovance Antithrombin assay provide greater clinical utility when test results directly aid patients' next step in their treatment," said Bob Stowers, head of Specialty Lab Solutions, Diagnostics, Siemens Healthineers.

Conclusions

- Evolution des thérapeutiques dans l'hémophilie qui entraîne une évolution des outils de surveillance
- 3 objectifs: diagnostiquer, adapter, détecter qui ne font pas appel forcément aux mêmes outils de surveillance biologique
- Invention de nouveaux outils de surveillance dans les nouveaux traitements de l'hémophilie pour:
 - une meilleure prise en charge du patient: thérapie ciblée
 - une individualisation/personnalisation des traitements
- Réflexion sur l'indications de ces tests
- Nouvelle classification : Tests compagnons de nouvelles thérapeutiques de l'hémophilie?

SYMPOSIUM
NOVO NORDISK
SFTH 2025

Merci pour votre
attention



SYMPOSIUM
NOVO NORDISK
SFTH 2025

Questions & Réponses



SYMPOSIUM
NOVO NORDISK
SFTH 2025

Conclusion

Dr Roseline d'Oiron

Différences d'accès au marché du médicament France vs Europe

Dr Roseline d'Oiron

Centre de Référence Hémophilie et des Maladies Hémorragiques Rares
Hôpital Bicêtre APH-HP, Université Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre Cedex

Contexte général et enjeux

- **Une autorisation européenne unique**
 - L'EMA centralise l'évaluation scientifique des médicaments pour toute l'UE selon des critères harmonisés (efficacité, sécurité et qualité pharmaceutique)
- **Des décisions nationales souveraines, parfois divergentes :**
 - Chaque pays conserve sa propre évaluation médico-économique, ses critères de prix et ses mécanismes de remboursement.
- **Des inégalités d'accès au sein de l'UE :**
 - Disparités importantes des délais et des décisions de remboursement

Chiffres clés de l'accès aux nouveaux médicaments : Disparité des accès

• Enjeux multiples

-  • **Sanitaires** : Accès équitable aux soins pour tous les patients européens
-  • **Économiques** : Contrôle des dépenses de santé et prix des innovations
-  • **Réglementaires** : Harmonisation vs souveraineté des systèmes nationaux
-  • **Industriels** : Attractivité et compétitivité des territoires européens

⌘ Taux de disponibilité

- % de médicaments avec AMM européenne effectivement disponibles et remboursés

• France	60%
• Allemagne	89%
• Italie	93%
• UK	54%

🕒 Délai moyen d'accès post AMM

• France	523 jours
• Allemagne	50 jours
• Italie	391 jours

Spécificités françaises : ANSM et HAS

Dispositifs spécifiques à la France

Instances

- ANSM : réévaluation nationale du rapport bénéfice-risque
- HAS – Commission de transparence : SMR, ASMR
- CEPS : Négociation du prix sur la base de l'ASMR
- UNCAM : Fixation du taux de remboursement en fonction du SMR

Double évaluation : clinique et médico-économique

Pour les médicaments innovants à impact budgétaire important, évaluation par la CEESP en plus de la Commission de la Transparence

Accès précoce et compassionnel

- La France dispose d'un mécanisme d'Accès précoce particulièrement développé permettant l'accès avant l'AMM ou avant les négociations de prix
- Se poursuit jusqu'à disponibilité après AMM

Le système d'ASMR unique à la France



Niveaux d'ASMR (I à V)

5 échelons d'évaluation

ASMR I (majeur) à ASMR V (absence de progrès)

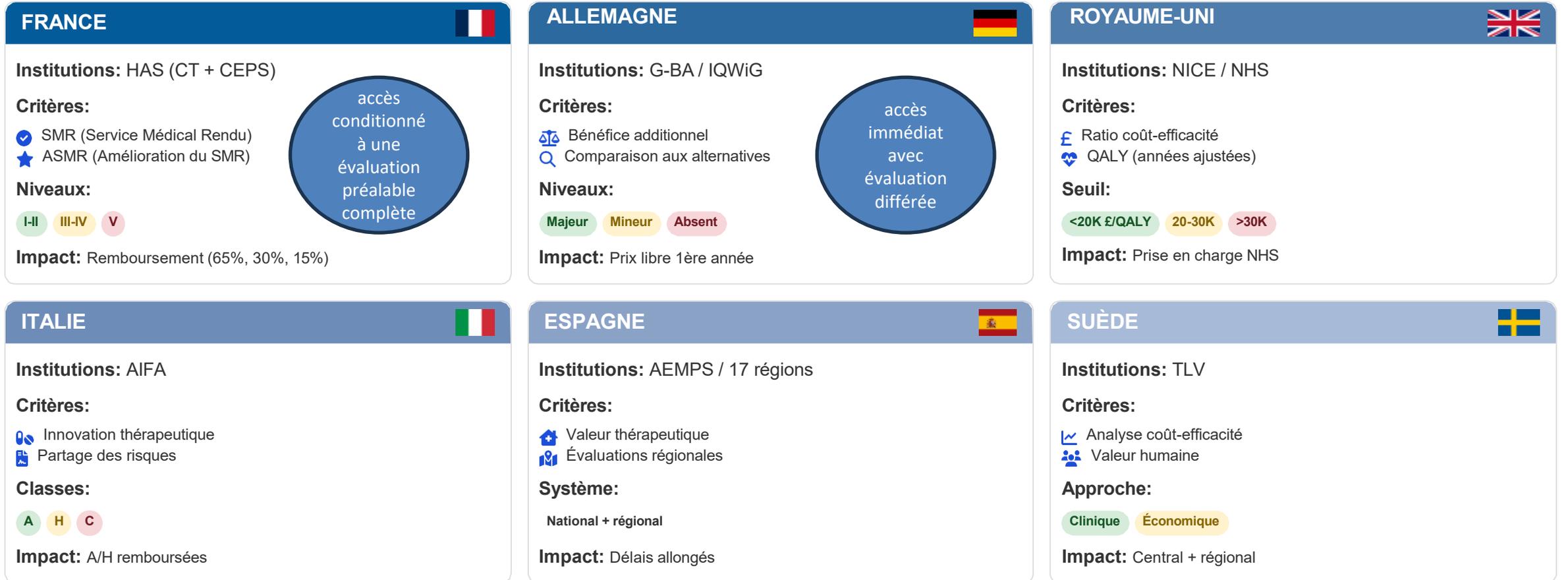
- SMR : taux de remboursement (utile? suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale ?)
- ASMR : niveau de prix (meilleur en comparaison des options disponibles ?)

Attention : SMR insuffisant ne veut pas dire inefficace

La France est l'un des rares pays avec une évaluation du bénéfice clinique (SMR et ASMR) distincte de l'évaluation médico-économique.

La disparité des systèmes de remboursement et évaluation HTA (Health Technology Assessment) en Europe influence l'accès au médicament

Comparaison des systèmes d'évaluation et de décision de remboursement dans les principaux pays européens



Ces systèmes d'évaluation expliquent en partie les disparités d'accès observées entre les pays européens.

Comparaison des dispositifs européens d'accès précoce

Comparaison des dispositifs européens d'accès précoce

Pays	Programme	Spécificités
France 	Accès précoce	Évaluation par l'HAS, prise en charge à 100%
Allemagne 	Compassionate Use Program	Procédure centralisée européenne, sans évaluation nationale
Italie 	Loi 648/96 & Uso Compassionevole	Système flexible avec prise en charge nationale
Royaume-Uni 	Early Access to Medicines Scheme	Avis scientifique positif mais sans financement garanti

Avantages et limites des dispositifs d'accès précoce

Avantages	Limites
Accès rapide aux innovations pour patients en impasse thérapeutique	Critères d'éligibilité restrictifs
Réduction des délais (gain moyen de 380 jours en France)	Procédures administratives complexes
Recueil de données en vie réelle complémentaires	Potentielles disparités géographiques d'accès

Emicizumab

Premier anticorps bispécifique



AMM européenne Fév. 2018

Accès précoce France ATU
2018

Remboursement France
2019

France

- ATU de cohorte dès 2018
- ASMR II (HAI^{nh+}), ASMR IV (HA) par rapport aux concentrés de FVIII
- Délai post-AMM: JO Fev 2019 ~12 mois

Allemagne

- Prix libre dès l'AMM
- Bénéfice additionnel important
- Délai post-AMM: immédiat



commercialisée en Allemagne 14 mois avant la France qui avait déclenché l'accès par l'ATU de cohorte.

Etranacogene dezaparvovec

Hémophilie B

Première thérapie génique curative - 2,8M€/patient (traitement unique)



AMM européenne Fév. 2023



Premier patient France
Été 2024

France

- HAS Refus accès précoce mai 2023
- 12 Dec 2023 1er médicament inscrit en d'accès direct
- Oct 2024: arrêt de la prise en charge en accès direct

Royaume-Uni

- Non recommandé par NICE
- Rapport coût-efficacité insuffisant
- Accès très limité

Etat des lieux AAP en France

- Les dispositifs d'accès précoce français constituent une spécificité européenne qui permet aussi à la France de compenser partiellement ses délais d'évaluation et de négociation plus longs pour les médicaments innovants.
- Le dispositif d'accès précoce de la réforme de 2021 permet à **plus de 50 000 patients par an** (vs 30 000 avec le mécanisme précédent d'ATU*) de bénéficier de traitements innovants plus d'un an avant leur commercialisation officielle
- Les accès dérogatoires Post-AMM AP2 maintiennent la disponibilité pendant les négociations tarifaires
- Le coût élevé des thérapies innovantes (>1M€) complexifie les négociations et rallonge les délais d'accès. Cependant APP est un dispositif encadré, intégré dans un contexte budgétaire contraint.
- 20% des médicaments ayant bénéficié d'un AP ont reçu un ASMR 5.
- Augmentation récente des refus (taux passé de ~75 % à ~40 %), complexité administrative, délais longs pour basculer dans le droit commun (373 jours en médiane vs 166 jours sans AP).
- Aucun AP n'a été accordé en 2025
- Selon l'indicateur retenu, la France peut apparaître lente (si on regarde uniquement le droit commun) ou dans le peloton de tête (si on inclut l'accès précoce → délai moyen de 169 jours après AMM, derrière l'Allemagne mais bien devant l'Italie et l'Espagne).

Perspectives et Réflexions en Hémophilie pour améliorer l'accès de l'innovation

Défis actuels de l'accès aux traitements innovants

- Thérapies coûteuses modifiant les paradigmes
- Exigences accrues pour les critères de jugement
- Etudes comparatives non disponibles/difficiles à conduire :

Méthologie des études cliniques à revoir (Skinner et al, 2024)

“However, such (RCT) studies are very rare in haemophilia and often difficult to conduct due to the rarity and heterogeneity of the disease.”

“La valeur ne peut plus être définie uniquement par les taux de saignements. »

Nouveaux objectifs de la prophylaxie dans l'hémophilie (Visweshwar et al., 2024)

Limites de l'ABR

- **Subjectivité:** Dépend du signalement des patients et varie selon l'interprétation clinique
- **Manque de granularité:** reflète insuffisamment l'impact des saignements sur la fonction physique ou la qualité de vie
- Ignore les **facteurs contextuels environnementaux et économiques**

Skinner M et al. Contrasting Approaches in the Implementation of GRADE Methodology in Guidelines for Haemophilia and Von Willebrand Disease Haemophilia, 2024; 0:1–11

Skinner MW et al. (2022). A preliminary application of a haemophilia value framework to emerging therapies in haemophilia. Haemophilia.

Visweshwar N et al. Hemophilia prophylaxis: defining outcome measures by regulatory agencies and ISTH J Thromb Haemost. 2024;22:2939–2941

Perspectives et Réflexions en Hémophilie pour améliorer l'accès de l'innovation

Cadre d'évaluation multidimensionnel (Référentiel des critères de jugement), Skinner et al, 2022

"Pour réaliser le plein impact des nouvelles thérapies, nous devons utiliser des outils comme le "cadre de valeur" pour évaluer des résultats significatifs pour les patients sur plusieurs dimensions."

Tier 1 : Etat de Santé

- Survie
- Réduction des saignements
- Statut articulaire maintenu
- Qualité de vie

Tier 2 : Processus de Récupération

- Temps / diagnostic, de prise en charge
- Reprise des activités
- Complication : Inhibiteurs, infections

Tier 3 : Maintien de la Santé

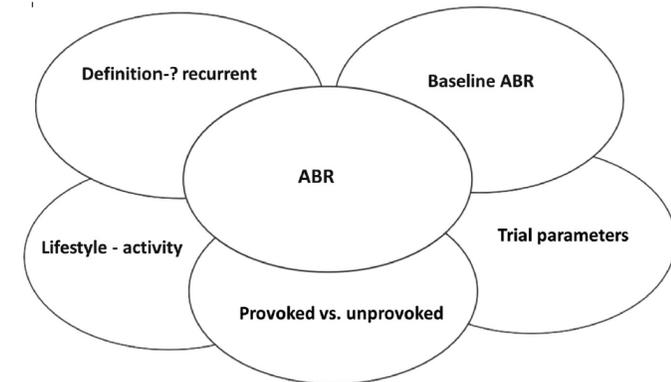
- Préservation santé articulaire
- Productivité à long terme
- Indépendance vis-à-vis du système de soins
- Complications liées à l'âge

Recommandations pour améliorer l'accès au marché

- ✓ Intégrer le cadre de valeur dans les soumissions officielles
- ✓ Organiser les preuves disponibles selon la structure du cadre
- ✓ Collecter des données centrées patient pour combler des lacunes
- ✓ Faire évoluer les critères d'évaluation au-delà des saignements

Nouveaux objectifs de la prophylaxie dans l'hémophilie (Visweshwar et al, 2024)

FIGURE Factors affecting annualized bleeding rate (ABR).



- ✓ **Intégration de critères multidimensionnels** (fonction physique, participation sociale) et de données prospectives
- ✓ Collaboration entre sociétés savantes, industriels et autorités de santé pour **valider de nouveaux indicateurs**

Conclusion

- L'harmonisation européenne représente une opportunité mais aussi un défi
- Les thérapies innovantes nécessitent de nouveaux modèles d'évaluation et de financement
- Le système français est exigeant et parfois plus long que d'autres, mais il a aussi des forces spécifiques :
 - un dispositif d'accès précoce unique en Europe,
 - un financement public solide,
 - et un cadre qui cherche à concilier accès rapide et impératifs budgétaires
- La collaboration européenne doit contribuer à améliorer l'équité des accès aux innovations

Merci pour votre participation



Questionnaire de satisfaction en ligne