



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 mars 2021

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.

1. ESPEROCT – Inscription

Mme GATTULLI, pour la HAS.- Il n’y a pas de déport pour ce dossier. Je fais rentrer le laboratoire.

(Patrick EMIEL, Pr Claude NEGRIER, Soror SENOUSSAOUI entrent en séance.)

M. COCHAT, le Président.- Bonjour, Mesdames et Messieurs de Novo Nordisk. Merci de vous être libérés pour que nous puissions échanger un peu sur ESPEROCT. On vous laissera 15 minutes de présentation, puis nous aurons 15 minutes d’échange avec vous et avant, notre chef de projet va nous présenter le dossier.

Chef de projet, pour la HAS.- Nous recevons aujourd’hui le laboratoire Novo Nordisk, qui a sollicité une audition suite à l’avis de la commission du 3 février 2021 relatif à la demande d’inscription de la spécialité ESPEROCT sur les listes sécurité sociale et collectivités. Un médicament indiqué dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant une hémophilie A.

Pour rappel, le laboratoire sollicitait initialement le remboursement dans un périmètre restreint de l’indication de l’AMM, à savoir qu’il ne sollicitait pas le remboursement dans la prophylaxie à long terme chez les patients âgés de 12 à moins de 20 ans. Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires, la commission s’est prononcée dans l’entièreté de l’AMM et a donc conclu dans le périmètre de l’AMM à un SMR insuffisant.

Pour rappel, ce SMR insuffisant portait notamment sur une conclusion de la commission à l’absence de place dans la stratégie thérapeutique, en considérant d’une part la démonstration de l’efficacité d’ESPEROCT dans le traitement et la prévention des saignements en cas d’hémophilie A sévère dans une étude comparative, l’absence de données démontrant un bénéfice notamment en termes d’efficacité et de qualité de vie par rapport aux alternatives disponibles, l’état actuel des connaissances, qui ne permet pas d’exclure tout risque d’apparition d’effets cliniques délétères liés à une potentielle accumulation de PEG, notamment dans les plexus choroïdes au terme de nombreuses années de traitement, risque potentiel mentionné dans le PGR dans un contexte où les alternatives disponibles ne présentent pas ce risque, et enfin, au regard des nombreuses alternatives thérapeutiques disponibles, aussi bien pour le traitement des saignements que pour la prophylaxie au long cours, qui contribue à la couverture du besoin médical. Voici pour les rappels que je souhaitais vous faire.

M. COCHAT, le Président.- OK, merci. C’est à vous pour 15 minutes.

M. EMIEL.- Monsieur le Président, Madame la Vice-Présidente, Monsieur le Vice-Président, Mesdames et Messieurs les membres de la commission, merci de nous recevoir dans cette audition à distance. Je suis Patrick EMIEL, le vice-président chargé des affaires économiques et publiques, et je suis accompagné aujourd’hui de Madame Soror SENOUSSAOUI, Directrice médicale hémophilie chez NOVO. Nous avons également demandé au Professeur Claude NEGRIER, chef de service d’hématologie biologique et d’hémostase aux Hospices civils de Lyon de nous accompagner en tant qu’expert.

Avant de passer la parole à Claude NEGRIER, je voudrais en quelques mots rappeler le contexte de cette audition. Bien sûr, le chef de projet vient d'exposer les raisons pour lesquelles vous avez attribué un SMR insuffisant à ESPEROCT. ESPEROCT est indiqué dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant une hémophilie A. Au travers de cette audition, nous souhaiterions que la commission puisse revoir sa position et attribuer un SMR important à notre spécialité dans l'ensemble des indications.

Toutefois, au regard des avis adoptés par la commission sur les facteurs pégylés ces derniers temps et la sténotypie des passages lors de ces commissions, nous avons bien noté les craintes que vous aviez sur le possible impact du PEG sur le développement cérébral lors d'une exposition à long terme de ce PEG pour les populations jeunes. C'est la raison pour laquelle nous avons pris en compte cette position et avons souhaité proposer à la commission une restriction d'âge au-delà de 20 ans, pour la prophylaxie uniquement puisqu'il s'agit d'une utilisation chronique à long terme.

Au cours de cette présentation, nous allons nous attacher à vous démontrer qu'il existe un besoin médical partiellement couvert dans l'hémophilie A, d'une part parce qu'HEMLIBRA n'est qu'une réponse partielle aux besoins des patients, et d'autre part parce qu'il y a un réel besoin de pouvoir disposer de plusieurs concentrés de facteur VIII et plus encore de facteur VIII à demi-vie prolongée. Enfin, nous montrerons qu'ESPEROCT a prouvé son efficacité et sa sécurité dans l'ensemble de ces indications.

Je vais laisser maintenant la parole au Professeur Claude NEGRIER.

M. NEGRIER.- Mesdames et Messieurs, chers collègues, je vais vous présenter quelques diapositives pour illustrer deux éléments. Le premier a trait à la couverture thérapeutique aujourd'hui de cette maladie hémorragique constitutionnelle appelée hémophilie A. Le deuxième élément consiste à savoir quels sont les éléments qui, dans le développement clinique d'ESPEROCT, pourraient lui conférer une place dans cet arsenal thérapeutique.

Pour ce qui est du besoin médical et des alternatives, si elles existent, qu'en est-il pour le traitement de l'hémophilie A ? De quoi parle-t-on, avant toute chose ? On parle d'une maladie grave, avec des complications qui peuvent être particulièrement invalidantes si on ne les prend pas bien en compte et pouvant engager le pronostic vital.

Sur la partie haute de cette diapositive, vous avez un suivi historique de ce que peut provoquer l'hémophilie qui, dans son génie évolutif, va être responsable de la formation de phénomènes hémorragiques, principalement au niveau des qualités articulaires. Vous le voyez ici sur la partie gauche, une hémarthrose typique du genou droit, ce qui, à répétition dans ces hémarthroses va entraîner une dégradation progressive de l'articulation que vous voyez au fil du temps et dans certains cas, nous a conduits, en tout cas dans mon sens et dans d'autres, à implanter des prothèses totales du genou ou de chevilles par exemple vers l'âge de 35 ans, ce qui ne correspond pas exactement à de l'arthrose typique à partir de laquelle ce type de prothèse est implanté chez le sujet.

Sur la partie basse, vous voyez des éléments qui peuvent engager le pronostic vital, hématomes sous dural sur le scanner A, hématome intracérébral sur le petit C et hémorragie

intrapéritonéale après rupture de rate sur le scanner abdominal de la partie droite de la diapositive. C'est une maladie indéniablement grave pouvant entraîner des dégâts fonctionnels et engager parfois le pronostic vital.

Pour éviter ces phénomènes à la fois fonctionnels et ces risques d'engagement de pronostic vital, on essaie de limiter et de prévenir les accidents hémorragiques en donnant un traitement préventif que l'on a appelé le traitement prophylactique. Aujourd'hui, sur notre arsenal thérapeutique en France, nous disposons de différentes solutions. Dans les sténotypies est apparue assez fréquemment une notion d'utilisation d'HEMLIBRA et de la couverture du besoin prophylactique par HEMLIBRA, qui est un anticorps monoclonal spécifique qui ne fait que remplacer une petite partie de l'activité du facteur VIII. Aujourd'hui, son indication est limitée à la prophylaxie chez l'hémophile sévère, c'est-à-dire celui dont le taux de facteur VIII est inférieur à 1 %.

Dans le cadre de ces traitements prophylactiques, on peut également, et on le verra, utiliser un facteur VIII. Mais en cas de chirurgie, en cas de traumatisme, de saignements épisodiques surprenant, soit dans le cadre de la vie courante (*inaudible – 1 :30 :02*), c'est le facteur VIII qu'il faut utiliser en plus, car HEMLIBRA ne peut pas répondre à la correction nécessaire de la coagulation pour arrêter ou limiter le saignement.

Enfin, pour les formes mineures ou modérées d'hémophilie, celle dont le taux de facteur VIII dans le plasma est supérieur à 1 %, le facteur VIII est le seul utilisable. Aujourd'hui, dans notre pays, nous avons un registre national appelé FranceCoag, qui montre que plus d'un tiers des hémophiles modérés et mineurs utilisent un facteur VIII en prophylaxie du fait d'un profil hémorragique particulier.

Pour la prophylaxie, HEMLIBRA n'apporte qu'une réponse partielle aux besoins médicaux, parce que cet anticorps monoclonal, qui est tout à fait intéressant sur le plan thérapeutique, ne fait malgré tout que remplacer une petite portion de l'activité du facteur VIII de l'ordre de 9 % d'après les dernières données dont nous disposons, ce qui reste insuffisant dans certains cas chez certains patients hémophiles sévères du fait de leur activité physique. C'est certainement suffisant pour jouer à la pétanque, mais par exemple pour un match de basketball ou autre, c'est tout à fait insuffisant, du fait d'antécédents hémorragiques particuliers, notamment en cas de répétition d'hémorragie intracérébrale, ce qui peut arriver, ou à un âge un petit peu plus avancé du fait de chutes chez des personnes qui ont souvent des (*inaudible – 1 :38 :38*) cardiovasculaires et utilisent volontiers des antiagrégants plaquetaires, par exemple.

Alors qu'en est-il des facteurs VIII dans cet arsenal thérapeutique ? Aujourd'hui, nous avons en France un facteur VIII à demi-vie prolongée appelé ELOCTA, disponible depuis la fin de l'année 2016. L'une des questions que l'on pourrait se poser – je sais que certains experts se la sont posée – est de savoir si ce facteur VIII à demi-vie prolongée a une place importante dans l'arsenal thérapeutique français. La réponse est oui.

Vous voyez ici la croissance progressive sur les trois dernières années de ce facteur VIII à demi-vie prolongée dans notre pays. Aujourd'hui, il représente plus de 50 % de la consommation de l'ensemble des facteurs VIII recombinants en France, soit plus de 220 millions d'unités sur la dernière année. En fait, l'impact d'HEMLIBRA a principalement

été plus marqué sur les facteurs VIII dits conventionnels, c'est-à-dire ceux dont la demi-vie est identique à la forme sauvage du facteur VIII. Le facteur VIII à demi-vie prolongée aujourd'hui est l'élément thérapeutique le plus fortement prescrit dans notre pays.

Est-ce que cette prescription d'un facteur VIII à demi-vie prolongée a un bénéfice par rapport au facteur VIII dit conventionnel ? Certains pensent que non, mais la plupart pensent que oui. La raison est liée tout simplement à cette caractéristique pharmacologique qui est que sa demi-vie est prolongée dans le plasma et permet d'allonger l'intervalle entre deux injections et ainsi de minimiser les difficultés d'accès veineux, parce que ce sont des injections intraveineuses qui sont parfois, chez la petite enfance, plutôt difficiles à assurer. L'adhérence au traitement, par exemple lors de l'adolescence, est un élément très important pour la continuité du traitement prophylactique.

Pour les personnes dont le facteur VIII a besoin, avant l'injection suivante pour des raisons médicales, d'être plus élevé que les 1 à 2 %, ces facteurs VIII à demi-vie prolongée répondent parfaitement bien à la demande et tous les facteurs VIII à demi-vie prolongée dans leur développement clinique international ont toujours été statistiquement supérieurs aux données existantes – certes, peut-être de manière non comparative, mais dans le domaine des maladies rares, les études comparatives randomisées sont assez peu fréquentes –, ont toujours été supérieurs aux facteurs VIII conventionnels. L'intérêt est évident dans la gestion des chirurgies, et notamment celles à haut risque hémorragique.

Les indications d'HEMLIBRA aujourd'hui sont limitées et la réponse partielle aux besoins des patients en prophylaxie, la place des facteurs VIII aujourd'hui à demi-vie prolongée qui est prépondérante, dans notre pays comme dans d'autres d'ailleurs, font que l'absence d'alternatives aux seuls facteurs VIII à demi-vie prolongée disponibles en France pourrait s'avérer un problème. L'idée de disposer d'au moins deux molécules facteur VIII à demi-vie prolongée de plus semble un élément de sécurisation.

Est-ce qu'ESPEROCT pourrait répondre à ce besoin d'alternatives de facteur VIII à demi-vie prolongée ? Il me semble que la réponse est oui. Du fait d'un mécanisme d'action différent, le facteur VIII ELOCTA issu de la fusion de molécules d'un facteur VIII ou fragment FC d'immunoglobuline avec un système de recyclage au travers du récepteur néonatal alors que le facteur VIII ESPEROCT est issu d'une liquidation avec un système de pharmacologie qui est totalement différent. Cela pourrait bien sûr sécuriser les approvisionnements sur le marché français.

Est-ce une alternative qui a montré son efficacité thérapeutique et sa tolérance ? Aujourd'hui, nous avons pour certains patients plus de sept ans de recul sur le profil d'efficacité et de tolérance et d'innocuité du polyéthylène glycol qui avait fait s'interroger beaucoup de personnes lors d'une introduction éventuelle sur le marché de l'hémophilie. Aujourd'hui, plus de 300 patients de toutes classes d'âge ont été exposés à cette molécule pendant plusieurs années. L'efficacité a été démontrée en prophylaxie. Pour information, dans le développement clinique, le nombre de saignements annuel est inférieur à un avec cette molécule, alors que pour un facteur VIII standard, c'est en moyenne compris entre deux et quatre. Donc une supériorité indéniable.

Le traitement à la demande est simplifié parce qu'une seule injection suffit dans la plupart

des cas pour pouvoir arrêter un saignement. Pour pouvoir avoir des interventions chirurgicales, c'est beaucoup plus simple en termes de gestion du risque hémorragique en période per et post opératoire.

En termes de tolérance, peu d'effets secondaires. Aucun signal lié au polyéthylène glycol, aucune détérioration progressive des fonctions cognitives ou de la fonction rénale dans aucun des groupes d'âge n'ont été inclus.

Depuis son AMM, puisque c'était une procédure européenne évidemment, 20 pays commercialisent la molécule depuis 2019. Vous voyez ici la plupart des pays européens. L'institut NICE en Angleterre, qui est réputé pour être relativement sérieux, l'a choisi dans son cadre d'appel d'offres récent comme produit numéro un en termes de facteur VIII à demi-vie prolongée, ce qui veut dire qu'il va avoir un octroi d'une place d'environ 30 % sur le marché anglais. À l'international, d'autres pays l'utilisent dans toutes les classes d'âge, USA, Canada et Japon par exemple. La mise en place des études de sécurité post-AMM n'a absolument pas montré d'anomalie particulière qui soit considérée comme insolite.

Ce profil de sécurité a été validé par l'Agence européenne avec un bénéfice-risque qui est positif. Plus récemment, les conclusions de l'ANSM ont montré que les données de tolérance n'apportaient aucun signal quant au risque d'accumulation du PEG dans certains tissus. Les effets indésirables sont instruits comme étant non spécifiques et l'ANSM n'a donc pas de motif d'inquiétude qui remettrait en cause les AMM. C'est du moins ce qu'elle a écrit récemment.

M. EMIEL.- Merci, Claude. Et j'espère qu'à la suite de cet exposé, la commission reconnaîtra d'une part l'existence d'un besoin médical à disposer de nouvelles alternatives efficaces et bien tolérées, en permettant à la fois d'améliorer la gestion de certaines situations médicales, on l'a vu, avec un intérêt particulier en chirurgie à haut risque hémorragique par exemple. Cela permet d'alléger les contraintes liées au schéma d'administration en prophylaxie et au long cours, on l'a dit, avec la réduction de la fréquence des injections intraveineuses ou les difficultés éventuelles d'accès veineux par exemple également.

ESPEROCT au travers de ces données d'efficacité et de tolérance, est une alternative pertinente pour les patients. C'est la raison pour laquelle nous sollicitons aujourd'hui un SMR important. Je vous remercie et bien sûr, nous restons à votre disposition pour toute question que vous pourriez avoir.

M. COCHAT, le Président.- OK, merci beaucoup. On a des questions. Une première question de Françoise DEGOS.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Merci de votre exposé. Vous dites qu'HEMLIBRA n'arrive qu'à 9 % de facteur VIII. Est-ce que ce sont des dosages chez le patient et est-ce que c'est expérimental ? Je suis hépatologue et dans l'expérience des accidents hémorragiques au cours des atteintes hépatiques chez ces patients-là, il n'y a pas de corrélation évidente entre l'intensité du saignement et le taux de facteur VIII. Et quand on arrive à 9 %, on est déjà bien contents.

M. NEGRIER.- 9 %, c'est certainement mieux que 1 % et ça, je ne vais pas le discuter, mais les

9 % sont issus de différents types de données ; premièrement, puisque l'on dispose de modèles animaux d'hémophilie, de souris transgéniques et d'animaux que l'on peut rendre hémophiles, au moins temporairement, et comparer à la suite d'une blessure au niveau de la veine saphène, au niveau d'une incision que l'on crée sur la queue de l'animal l'efficacité en termes de volume de saignements, de temps sur lequel le saignement se poursuit au niveau de la blessure par rapport à différentes concentrations chez l'animal de facteur VIII.

Il y a d'autres possibilités qui existent au travers de mesures que je qualifierai de non conventionnelles parce que non réalisées par des laboratoires d'hématologie de ville, mais qui existent dans un certain nombre de centres où l'on peut comparer de manière binaire en prenant un échantillon de plasma avec différentes concentrations de facteur VII. Il suffit d'ajouter (*inaudible* – 1 :48 :58) l'échantillon avec différentes concentrations de facteur VIII, de mesurer la résultante de ces différentes concentrations de facteur VIII par rapport à un échantillon de plasma contenant HEMLIBRA.

Les données publiées dans notre journal favori, qui a un impact factor de 15 à 16, qui s'appelle *Rode*, montrent qu'il existe une variabilité interindividuelle, mais qui est en moyenne de 9 %. Et 9 %, c'est très bien pour jouer à la pétanque, à moins d'être très maladroit et de lancer une boule sur la tête du voisin, mais c'est quelque chose qui ne permettrait pas, de manière sécuritaire, pour vous donner un exemple, d'extraire une simple dent sans créer une hémorragie qui n'aurait aucune tendance à se tarir dans les jours qui suivraient.

M. COCHAT, le Président.- Merci. Un commentaire de Michel CLANET.

M. CLANET, le vice-président.- Je reviens sur les effets indésirables, en particulier sur un sujet qui nous occupe, qui est le PEG et les effets indésirables éventuels du PEG. Vous nous dites qu'il y a 300 patients qui ont été traités pendant sept ans, mais sur le plan du retentissement potentiel sur le système nerveux central, il est évident que le nombre et la durée ne sont pas suffisants.

Je voudrais simplement rappeler ici, je ne dis pas que c'est la même chose, bien entendu, mais on utilise depuis de très nombreuses années, vous le savez, dans la réalisation des examens par IRM, un produit de contraste qui s'appelle le gadolinium. Et l'on s'est rendu compte, après plus de dix ans d'utilisation ou plus, que certains sels de gadolinium avaient la capacité de se déposer au sein du système nerveux central et actuellement, ces sels de gadolinium ont été retirés. Je pense que vis-à-vis du PEG, nous ne savons toujours pas si cela a un effet sur le plan de la toxicité en tant que manifestation clinique, mais je crois que l'interrogation soulevée reste quand même. Et dans le cadre de l'hémophilie, le principe de précaution n'est pas parfois peut-être à mettre de côté.

M. NEGRIER.- Je ne sais pas s'il faut effectivement le mettre de côté, mais le CHMP de l'EMA s'est prononcé sur un seuil supposé associé à des effets indésirables significatifs de PEG, une quantité en microgramme par kilo de poids corporel de PEG. La quantité de facteur VIII étant d'environ 120 à 200 nanogrammes par millilitre de plasma chez nous, la quantité totale de PEG pouvant être apportée en un mois est 2 000 fois inférieure à la quantité jugée toxique par l'EMA. Je ne pense pas que des collègues qui s'occupent notamment de pédiatrie, que je connais assez bien aux États-Unis ou au Canada, n'aient pas considéré cet élément-là pour

pouvoir adopter ce traitement, y compris chez de jeunes enfants.

Je voulais simplement dire que la question, à mon avis, ne peut pas être abordée comme ayant une réponse de certitude. Ce que j'indique là, ce sont des éléments de concentration. Néanmoins, est-ce que des gens traités pour une polyarthrite juvénile n'auront pas dans 30 ans des effets indésirables ? Je n'en sais rien, mais en tout cas, l'EMA s'est prononcé en indiquant un niveau critique qu'il ne fallait pas dépasser et la concentration de ce PEG, 40 kilodaltons dans son poids moléculaire, est 2 000 fois inférieure à cette concentration. Est-ce que c'est suffisant ? Est-ce qu'il faudrait deux millions de fois ? Je ne peux pas répondre.

M. CLANET, le vice-président.- Il y a également, d'une part, un effet cumulatif et d'autre part, il y a quand même des médicaments alternatifs. Ce sont ces éléments aussi que nous prenons en considération. Je ne dis pas nous avons obligatoirement raison mais nous les prenons en considération.

M. NEGRIER.- Bien sûr. Et il n'y a qu'un seul médicament alternatif qui s'appelle ELOCTA. Les autres facteurs VIII n'ont pas les mêmes propriétés, quoique certains aient pu vous en dire.

M. COCHAT, le Président.- Jean-Christophe LEGA.

M. LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup. Est-ce que vous pouvez préciser le contexte qui limite la réalisation d'essais dans ce champ de connaissances ? Les données, j'ai l'impression, sont issues d'études monobras. Vous évoquiez (*inaudible – 1 :53 :44*) intervalle de confiance qui est plus large que 20 %, qui recouvre peut-être le 2 à 9 %. Il y a des biais desquels on a du mal à s'affranchir. J'imagine que si elles ne sont pas faites, c'est qu'il y a des difficultés, mais quelles sont-elles ?

M. NEGRIER.- Des difficultés liées au nombre et au fait que c'est une maladie rare. Les seules études de type randomisées et prospectives qui aient été faites étaient pour montrer que le traitement prophylactique était supérieur en termes de résultats, et notamment chez l'enfant, au traitement à la demande en termes de maintien de la structure et de la fonction des articulations chez les petits enfants de 2 à 6 ans. C'est la seule étude qui a été conduite dans le domaine des maladies hémorragiques.

M. COCHAT, le Président.- Il n'y a pas d'autre question. Je vous remercie beaucoup pour votre temps et merci de vous déconnecter. Et bonne fin d'après-midi.

• (*Patrick EMIEL, Pr Claude NEGRIER, Soror SENOUSSAOUI quittent la séance.*)

M. COCHAT, le Président.- Je vais laisser la main à Michel et Françoise pour la fin, parce que je dois vous laisser pour le collège. Terminez-bien. Bonne soirée.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Nous allons pouvoir discuter. Aymeric a une remarque.

M. BINARD, membre de la CT.- Je suis un peu troublé comme ils limitent l'usage chez l'adulte maintenant en traitement d'entretien prophylactique et que le seul problème, c'est le PEG, ce n'est pas avec un autre médicament que l'on utilise, notamment le CIMZIA chez l'adulte, dans la polyarthrite rhumatoïde au long cours. Sur ce seul argument, refuser ce

traitement qui a a priori peu d'alternatives aussi, cela nous obligerait éventuellement à avoir d'autres décisions dans d'autres champs vis-à-vis des mêmes produits. Donc il faut être sûr que notre décision soit très forte sur le plan de la toxicité éventuelle.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Une remarque du chef de projet ?

Chef de projet, pour la HAS.- Oui, parce qu'effectivement, la commission avait déjà soulevé cette question. On a vérifié pour CIMZIA. Apriori, les médicaments pégylés dans l'hémophilie, ce sont les seuls à avoir dans leur PGR le risque potentiel d'accumulation à long cours. Mais ce n'était pas le cas pour CIMZIA.

M. BINARD, membre de la CT.- Mais qu'est-ce qui explique la différence ? Du PEG c'est du PEG, non ?

Chef de projet, pour la HAS.- Oui, c'est un PEG effectivement.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Ce n'est peut-être pas la même taille de PEG.

M. BINARD, membre de la CT.- Ce n'est pas le même poids moléculaire ?

Chef de projet, pour la HAS.- Oui, c'est possible.

M. BINARD, membre de la CT.- Ce serait quelque chose à vérifier quand même.

Un intervenant.- Ce n'était pas le même poids moléculaire.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Oui, on avait regardé.

M. BINARD, membre de la CT.- D'accord.

M. CLANET, le vice-président.- Le problème, c'est l'équité, parce qu'on a refusé les autres. Là, parce qu'ils nous le demandent dans la population des adultes, on l'accepte. Ce qui va nous amener à être dans une situation un peu difficile par rapport aux autres.

M. BINARD, membre de la CT.- Moi c'était le seul argument par rapport à d'autres champs, notamment par rapport à CIMZIA. Après, s'il y a un argument, de dire que pour un PEG d'un poids moléculaire, à partir de tel poids, il y a un risque potentiel et qu'en dessous, cela ne pose pas de problème, ça ne me gêne pas. Si on a ces arguments, cela ne me gêne pas du tout de le dire que l'on considère que le risque est tel qu'on ne le prend pas, mais à l'inverse, si on n'a pas ces arguments-là, c'est difficile de laisser dans d'autres champs de la médecine des médicaments pégylés et de ne pas prendre celui-là sur le seul argument qu'il est pégylé.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- J'ai trouvé que la comparaison avec HEMLIBRA et les défaveurs qu'il avait pour HEMLIBRA n'étaient pas particulièrement justifiées parce que des arguments chez la souris, cela n'explique pas grand-chose pour savoir si on peut traiter une hémarthrose ou même un coup de balle de pétanque dans le genou. Jean-Christophe, remarque.

M. MERCIER, membre de la CT.- Je voulais juste faire remarquer que notre rapporteure à

l'époque, Nathalie STIELTJES, qui est tout à fait remarquable, avait quand même bien insisté sur le fait qu'avec les nouveaux médicaments qui étaient soit l'emicizumab (HEMLIBRA) et les autres à venir, elle ne voyait vraiment pas maintenant une place à ces médicaments d'un autre âge pégylés. C'était vraiment un des arguments qu'elle avait mis en avant.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Tout à fait. Elle ne voyait pas l'intérêt de prendre un risque, même potentiel.

M. MERCIER, membre de la CT.- Voilà. Ils ont ajusté finalement l'âge en disant : « on va chez l'adulte, c'est moins dangereux », mais cela ne justifie pas complètement le fait d'utiliser un médicament qui a potentiellement des inconvénients.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Alors qu'on a des alternatives dont l'efficacité est reconnue par la plupart des cliniciens.

M. MERCIER, membre de la CT.- Tout à fait. C'est ce sur quoi je voulais insister.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Jean-Christophe LEGA.

M. LEGA, membre de la CT.- C'était pour renforcer ton analyse, François, sur les limites des modèles du rat et l'extrapolabilité vers l'homme.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- D'accord. Est-ce qu'il y a d'autres questions, d'autres commentaires ?

M. DUFOUR, membre de la CT.- J'avais une remarque. La dernière fois, suite au SMR que l'on avait mis, il avait été évoqué la difficulté pour les patients qui sont dans des essais cliniques et qui ont ce produit-là et où il paraissait difficile qu'ils puissent poursuivre dans les essais cliniques avec un médicament dont on juge que son service est insuffisant. La question devait être posée à l'ANSM. Quelle a été la réponse ? On en a eu une ou pas ?

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Est-ce qu'on a eu une réponse à cela ?

Chef de projet, pour la HAS.- Non, je n'ai pas d'élément à apporter sur ce point.

Un intervenant.- Il y a peut-être l'ANSM qui est là.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- L'ANSM ?

Une intervenante.- Absente.

M. BINARD, membre de la CT.- Qu'est-ce qui se passe dans ce cas-là, dans une étude ? Normalement, on doit l'arrêter, non ?

Mme DEGOS, la vice-présidente.- S'il n'y a pas d'AMM, on arrête.

Un intervenant.- Ce n'est pas une question d'AMM là.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Non, pardon.

M. DUFOUR, membre de la CT.- Si on juge que le produit est dangereux, il paraît difficile de poursuivre l'essai.

M. BINARD, membre de la CT.- Le bénéfice-risque, normalement, il est évalué par l'AMM. Ce n'est pas nous. Nous, c'est la solidarité nationale. Nous, on dit juste que ça ne nous paraît pas assez bien pour le payer.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Oui, tu as raison, Aymeric.

M. DUFOUR, membre de la CT.- On ne dit pas que ça. On dit qu'il pose des problèmes.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Écoutez, c'est à l'investigateur principal de l'essai clinique de prendre ses responsabilités. Bernard GUILLOT.

M. GUILLOT, membre de la CT.- Je vais dans le même sens qu'Aymeric. Ça rejoint le problème qu'on a eu ce matin, c'est-à-dire que l'AMM nous affranchit du rapport bénéfice-risque potentiellement défavorable. Et là, on remet cela en question au moment du remboursement. Donc moi, je suis aussi gêné que la dernière fois sur ce dossier. On a des arguments expérimentaux qui ont donné lieu à une surveillance. Que ce soit surveillé de manière stricte, renforcé éventuellement, etc., c'est le boulot de l'ANSM de le faire. Après, est-ce que les arguments d'efficacité sont trop fragiles pour qu'on rembourse ? C'est ça, la vraie question qui nous est posée, plus que ce problème d'accumulation du PEG dans les plexus choroïdes des souris ou des singes. Je suis très mal à l'aise. Je crois que là-dessus, je vais continuer à m'abstenir sur ce dossier parce que je pense qu'on n'est pas dans notre mission et cela m'embête. Tu as raison, Michel, il y a l'équité par rapport aux autres, mais...

M. CLANET, le vice-président.- C'était déjà un sujet que l'on avait abordé avec le premier pégylé. On l'a eu la deuxième fois. On a toujours eu Madame STIELTJES qui nous a maintenu cela. Ou bien on les prend tous ou bien on n'en prend aucun. Le fait ensuite d'aller dire : « on va le prendre uniquement chez l'adulte », je trouve qu'on n'est pas très logiques par rapport à nous-mêmes.

M. GUILLOT, membre de la CT.- Je pense que quand on sort de la réponse à nos missions, on se met en difficulté.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Nos missions consistent aussi à regarder un peu le rapport bénéfice-risque.

M. GUILLOT, membre de la CT.- On est d'accord.

M. CLANET, le vice-président.- Par rapport aux produits qui existent à côté.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- La CT a pris en compte l'existence d'alternatives pour lesquels un risque potentiel n'existe pas.

M. CLANET, le vice-président.- On est là pour ça.

M. GUILLOT, membre de la CT.- Non, mais qu'on regarde le risque, je suis d'accord, mais on est sur le risque quand même très potentiel.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Voilà, mais il y a aussi le potentiel chez la souris pour le dosage du facteur VIII.

M. GUILLOT, membre de la CT.- Je comprends bien la discussion. Cette discussion est légitime.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Je crois que l'on n'avancera pas beaucoup plus. Est-ce que vous êtes d'accord pour que l'on passe au vote ?

Un intervenant.- Oui.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Elisabeth, maintien ou non-maintien des conclusions précédentes ?

Mme GATTULLI, pour la HAS.- Voilà, c'est ça. Pour ou contre.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 15 voix pour le maintien et 6 abstentions. Donc c'est le maintien du SMR suffisant.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Très bien.

Une intervenante.- Est-ce qu'on l'adopte sur table ?

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Oui.

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