



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 janvier 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

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Je fais entrer les expertes. Tous les membres peuvent participer à cet examen.

Concernant les liens des experts, nous avons relevé pour Madame Stieltjes des prises en charge de frais de congrès, mais ces liens sont isolés et ne suffisent pas à la placer en situation de conflit d'intérêts.

Concernant Madame Lienhart, qui a des liens significatifs, elle est auditionnée dans le cadre de la dérogation permise par la charte de l'expertise sanitaire étant donné que c'est une maladie rare et que nous avons eu quelque difficulté à trouver des experts compétents.

M. le Président.- J'en témoigne, je suis d'accord.

(Mme le Docteur Lienhart et Mme le Docteur Natalie Stieltjes rejoignent la séance.)

M. le Président.- Bonjour Mesdames, merci de nous rejoindre et de nous consacrer un peu de temps. Toutes nos excuses pour le retard, mais le dossier précédent a été un peu compliqué et a soulevé beaucoup de débats. Je pense que ce devrait d'ailleurs être plus simple avec ESPEROCT.

Vous avez toute la commission de la transparence et le service d'évaluation des médicaments ici. Le produit va nous être d'abord présenté par notre chef de projet, puis par vous deux. Ensuite, une contribution d'association de patients nous sera donnée.

Le Chef de Projet.- Bonjour à tous. Effectivement, aujourd'hui vous examinez la demande d'inscription de la spécialité ESPEROCT, poudre et solvant pour solution injectable des laboratoires Novo Nordisk, qui est indiquée dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A à partir de 12 ans.

ESPEROCT est un nouveau concentré de facteur VIII recombinant humain dit à demi-vie prolongée.

Je donne des éléments de contexte pour rappel. À ce jour, trois autres médicaments pégylés ont obtenu une AMM dans l'hémophilie, tous dans la même indication restreinte aux patients de plus de 12 ans, comme ESPEROCT, à savoir :

- un concentré de facteur IX qui est indiqué dans l'hémophilie B, REFIXIA ;
- deux autres concentrés de facteur VIII, indiqués dans l'hémophilie A, à savoir ADYNOVI et JIVI.

À ce jour, aucun de ces médicaments n'est disponible en France, puisque la commission a rendu un avis défavorable à leur prise en charge avec un SMR insuffisant. Je rappelle également le contexte de la restriction d'AMM de ces facteurs pégylés aux patients de plus de 12 ans, qui est liée aux incertitudes quant aux risques potentiels d'accumulation de PEG dans

l'organisme, et plus particulièrement dans le plexus choroïde, dont les conséquences cliniques à long terme chez l'homme ne sont pas connues, risques potentiels mentionnés dans les PGR de l'ensemble de ces produits, y compris ESPEROCT.

S'agissant des revendications du laboratoire pour ESPEROCT, celui-ci sollicite un SMR important dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir qu'il exclut de sa demande de prise en charge la prophylaxie à long terme des patients âgés de moins de 20 ans. Dans tout le reste de l'AMM, il souhaite un SMR important. Il revendique par ailleurs une ASMR V dans ce périmètre et pas d'intérêt de santé publique.

J'ajoute deux informations complémentaires. Comme l'a dit Monsieur Cochat, vous avez reçu par mail en parallèle une contribution de l'AFH, l'Association française de l'hémophilie, qui vous sera donc restituée plus tard pendant l'examen. D'autre part, vous avez également été destinataires par mail d'une présentation d'AMM de l'ANSM, qui portait sur une mise à jour des données de sécurité relative au risque d'accumulation de PEG pour les concentrés de facteur VIII et facteur IX pégylés. Ces informations avaient été présentées au Bureau de la commission, qui a souhaité les porter à votre connaissance. Il s'agit donc d'une mise à jour des données cliniques et non cliniques relatives à ce risque, qui sont disponibles depuis l'AMM pour l'ensemble de ces produits, y compris ESPEROCT.

Je vais juste reprendre les principales conclusions de l'ANSM, qui se trouvent dans le document qui vous a été transmis, dans la dernière diapositive, à savoir que :

- d'une part, les données de tolérance ne font pas apparaître de signal quant au risque d'accumulation de PEG dans certains tissus, hormis une plus grande fréquence de notification d'effets neurologiques (céphalées) pour REFIXIA que ceux habituellement rapportés avec les facteurs de coagulation ;
- les événements qui ont été rapportés lors de ce suivi sont non spécifiques ;
- nous avons aujourd'hui plus de sept ans de recul dans les essais cliniques ;
- l'ANSM n'a pas de motif d'inquiétude qui remettrait en cause les AMM.

Voilà les éléments que je souhaitais porter à votre connaissance.

M. le Président.- Très bien. Merci. Je donne la parole à Madame Lienhart.

M^{me} le D^r LIENHART.- Qu'attendez-vous de moi exactement ? Est-ce sur le plan du médicament, de sa sécurité, ou de son efficacité ?

M. le Président.- Sur votre expérience avec ce produit. Je crois que vous l'avez déjà utilisé.

M^{me} le D^r LIENHART.- Oui. Nous l'avons eu en essai clinique dans le service, à la fois chez les adultes et les enfants. Nous avons même eu la plus grosse cohorte pédiatrique rentrée dans l'essai, et nous avons aussi une expérience en chirurgie. C'est un médicament qui fonctionne très bien. Les patients, enfants et adultes, étaient très satisfaits. J'ai un patient adulte qui, comme l'étude PATHFINDER 8 est terminée, a absolument voulu rester avec le médicament.

En chirurgie, cela simplifie beaucoup la prise en charge sur des chirurgies majeures, parce que nous avons fait un changement de prothèse de genou en deux temps. Nous étions à une injection par jour dès le premier jour, et c'est vrai que par les temps qui courent, avec les restrictions du personnel infirmier, actuellement par exemple chez nous, en chirurgie orthopédique ce sont les infirmières de chirurgie viscérale, ce qui est compliqué. Ce type de médicament simplifie beaucoup la prise en charge d'un patient hémophile.

Nous avons aussi une très grande satisfaction chez les enfants. Cela avait vraiment changé la vie des enfants, avec un phénotype hémorragique qui avait vraiment changé. Nous n'avions plus aucune tendance ecchymotique. Nous avons rentré des enfants qui étaient vraiment petits à l'inclusion, nous avons rentré pas mal d'enfants de deux ou trois ans. C'était des enfants qui avaient l'habitude d'arriver un peu cabossés lors des injections ou des visites et qui, dès qu'ils ont eu le médicament à l'étude, ont changé complètement d'aspect avec plus aucune tendance ecchymotique, sauf quand ils rencontraient un mur.

C'était vraiment un médicament très efficace. Je ne vais pas rappeler les résultats des études cliniques, mais en pédiatrie, avoir 42 % des enfants qui ne présentent aucun accident hémorragique spontané dans le cadre d'un essai clinique d'un facteur VIII, c'est quand même relativement exceptionnel. Même dans les rapports des études d'extension avec presque cinq ans d'expérience, nous n'avions quasiment que des accidents hémorragiques post-traumatiques.

C'est un médicament qui fonctionne très bien, par expérience. Pour ma part, je le trouve complémentaire de celui dont nous disposons actuellement déjà sur le marché, puisque le mécanisme de prolongation de la demi-vie n'est pas du tout le même, puisque dans un cas on fait appel au récepteur FcRn et le facteur VIII retourne faire un petit tour dans la cellule avant d'être remis en circulation, tandis que là nous avons un ralentissement de l'élimination. C'est vrai que cela permettrait, pour des patients à mettre en prophylaxie, de récupérer des patients qui ne répondent pas bien à l'ELOCTA.

Si je peux me permettre, être en marché unique avec un seul facteur VIII demi-vie longue, ce n'est pas forcément l'idéal. Même si nous avons l'HEMLIBRA, qui est un autre concept, qui est un traitement de fond qui arrive sur le marché, je pense que l'un n'exclut pas les autres, et de toute façon nous aurons toujours besoin de facteurs VIII pour les chirurgies et les prises en charge post-traumatiques ou les accidents spontanés viscéraux, par exemple, des choses comme cela.

Après, c'est vrai que pour les patients, cela a été très troublant de savoir que les pégylés n'étaient pas autorisés en France, d'autant plus que les essais cliniques continuaient dans le même temps. Je sais bien que ce ne sont pas les mêmes agences qui gèrent les essais cliniques et les mises sur le marché, mais il est vrai que c'est un peu paradoxal de considérer qu'un médicament est potentiellement dangereux et de continuer les essais cliniques, en particulier dans les populations pédiatriques.

Voilà. Nous avons fait un peu un tour d'horizon. Voulez-vous des informations complémentaires ?

M. le Président.- Je propose que nous posions nos questions après avoir entendu tout le monde, et en fonction des questions posées, chaque intervenant pourra reprendre la parole. Merci. Je donne la parole à Madame Stieltjes.

M^{me} le D^r STIELTJES.- Bonjour, je ne vais pas faire exactement la présentation comme je l'avais dit, puisque je vois que nous sommes déjà dans le vif du sujet. Je voulais replacer un peu le médicament dans le champ actuel du traitement de l'hémophilie. Comme l'a évoqué ma collègue, l'objectif actuellement chez les enfants est de faire une prophylaxie aussi optimale que possible, c'est-à-dire d'éviter tout saignement, en particulier les fameux saignements articulaires qui sont responsables de handicaps à plus long terme chez les patients hémophiles quand ils ne sont pas prévenus.

Le problème est que finalement, actuellement, la discussion que nous avons aujourd'hui à cette commission de transparence ne concerne que les patients de plus de 12 ans, donc l'efficacité éventuelle chez les enfants n'est pas en cause aujourd'hui. Il est vrai que l'indication de prophylaxie ne concerne pas que les enfants, même si le bénéfice, notamment fonctionnel à long terme, n'est pas aussi bien démontré chez les adultes. La prophylaxie est largement répandue parce qu'elle améliore clairement la qualité de vie et le quotidien et les douleurs des patients.

J'ai interrogé la base de données du registre FranceCoag des patients avec maladie hémorragique congénitale en France, et 70 % des hémophiles A sévères sont actuellement en prophylaxie, tous âges confondus. C'est donc un traitement qui est optimal, que l'on recherche et dont la lourdeur jusqu'à présent qui gênait la bonne mise en œuvre de ce traitement, était la nécessité d'injections répétées de facteurs VIII, parce que les facteurs VIII dits classiques ont une demi-vie de 12 à 14 heures, alors que les nouveaux facteurs VIII dits à longue durée de vie ont une demi-vie que l'on qualifie maintenant de terminale depuis que ces médicaments existent.

Avant, on parlait de demi-vie, maintenant on parle de demi-vie terminale, parce que je crois bien avoir compris que la comparaison se fait sur la partie asymptotique et terminale de la courbe d'élimination et je crois que cette nouvelle mesure amplifie peut-être un peu la différence qu'il y a entre les produits. C'est clair que ces produits circulent un peu mieux, mais leur durée de vie est quand même très limitée parce qu'ils sont véhiculés par le facteur Willebrand, qui est le facteur limitant de la durée de vie.

En gros, nous avons un nouveau produit à longue durée de vie qui a cette restriction très ennuyeuse à cause du PEG. J'ai bien regardé attentivement le développement clinique. C'est le développement classique, d'abord des études de comparaison pharmacocinétique, comme je l'ai dit, avec les facteurs VIII classiques, où l'on voit une petite différence, ensuite l'efficacité à long terme chez des patients de plus de 12 ans majoritairement en prophylaxie, puisque dans l'étude il y en avait près de 170 qui étaient en prophylaxie et 12 qui étaient traités à la demande, donc finalement un peu plus que la proportion que nous avons dans la population générale.

On avait l'efficacité que l'on observe dans toutes les études pivot de développement des facteurs VIII, c'est-à-dire un taux annualisé de saignements chez des patients qui s'injectent avec un schéma de deux injections hebdomadaires ou une injection tous les quatre jours, ce

qui n'est pas le schéma classique recommandé par les facteurs anciens. Il n'y a donc pas de comparaison possible puisque les recommandations pour les anciens médicaments sont de faire trois injections.

On arrive à avoir le même contrôle et la même prévention des saignements. Je n'ai pas l'expérience clinique de ce produit chez mes patients. J'ai l'impression que chez ma collègue, la prophylaxie était bien meilleure chez les enfants qu'avec les produits classiques administrés plus fréquemment. Cela ne ressort pas des essais cliniques, même des essais pédiatriques que j'ai lus, mais c'est la vraie vie.

Ce qui m'a un peu gênée avec ce médicament, ce sont les mentions qui sont faites dans le RCP disant que pour le dosage au laboratoire, il faut utiliser la méthode habituelle en routine chronométrique. La méthode avec le standard habituel peut donner des résultats faux, donc il faut un calibre spécial. Dès qu'un facteur VIII nécessite des adaptations pour le suivi biologique, c'est un peu fastidieux parce que cela veut dire qu'il faut adapter la méthode au laboratoire en fonction du produit prescrit.

Une autre chose qui m'a un peu gênée, c'est le fait que le laboratoire recommande des doses très fortes pour traiter les saignements, ce que ne font jamais les autres. Ils proposent des doses d'emblée jusqu'à 75 unités/kilogramme par injection alors qu'en général, on propose 50 unités/kilogramme quand on veut proposer une correction. Je suis étonnée qu'ils forcent un peu la dose comme cela.

Sinon, je pense qu'en termes d'efficacité et de tolérance, je ne vois pas de différence avec les autres facteurs quand les essais cliniques n'étaient pas « designés » — si je peux me permettre ce néologisme — pour comparer le bénéfice de deux injections au lieu de trois. Le bénéfice est théorique, mais en gros, tous ces médicaments à longue durée de vie proposent de faire moins d'injections et des injections plus fortes.

Finalement, la consommation totale rapportée dans l'étude, en termes de consommation mensuelle, est la même que pour tous les facteurs VIII, sauf que pour les anciens on proposait de faire trois injections de petites doses et que les nouveaux proposent de faire deux injections de grosses doses.

Voilà où nous en sommes. La vraie bonne étude qui aurait montré une supériorité, mais ce n'est pas pour cela que le laboratoire postule, aurait dû comparer l'ancien produit à la même dose en deux injections, ce que l'on fait parfois dans la pratique courante et qui marche souvent très bien. Je ne sais pas si j'ai été claire, mais voilà tout ce que j'ai à dire sur ce médicament.

Par contre, ce que je voulais recadrer, c'est le contexte actuel d'évolution de la prise en charge de l'hémophilie, qui est quand même en pleine révolution, puisqu'à la sortie du premier confinement est arrivé sur le marché l'HEMLIBRA, qui est un anticorps monoclonal qui mime l'action du facteur VIII et qui permet, avec des injections sous-cutanées une fois par semaine, ou toutes les deux semaines ou une fois par mois, de réaliser une prophylaxie vraiment optimale, la meilleure des prophylaxies par rapport à celles qui sont obtenues avec n'importe quel facteur VIII à n'importe quelle dose, au prix d'un traitement extrêmement léger puisqu'il s'agit de sous-cutané.

Ce traitement, à mon avis, est donc voué à se répandre largement dans la population. Dans notre centre, nous avons déjà près de 70 % de nos patients en huit mois qui se sont retrouvés sous ce traitement. Finalement, l'indication prophylactique des longues durées de vie va être de plus en plus réduite puisque nous avons un médicament beaucoup plus facile à administrer avec une efficacité remarquable, pour lequel pour l'instant nous n'avons pas de signal d'alerte et pour lequel très peu de patients ont des contre-indications à son emploi.

Je vois donc encore moins l'intérêt d'un facteur qui est limité sur des catégories d'âge précises qui a des dosages un peu difficiles, d'autant plus que l'HEMLIBRA peut être mis en prophylaxie chez les enfants, ce qui est révolutionnaire, bien sûr. Il vaut mieux une injection sous-cutanée tous les quinze jours que deux injections intraveineuses hebdomadaires mais bien entendu, cela n'enlève rien aux qualités démontrées de ce facteur VIII, qui a été développé, comme le sont tous les facteurs VIII, dans les indications qui jusque-là étaient classiques.

Bien sûr, arrivent très prochainement d'autres médicaments en injection sous-cutanée, donc vraiment le champ thérapeutique va s'élargir, ainsi que la thérapie génique pour laquelle des essais thérapeutiques sont déjà terminés.

Voilà, je reste à votre disposition. J'espère que j'ai été claire.

M^{me} le D^r LIENHART.- Est-ce que je peux répondre ?

M. le Président.- Merci beaucoup. Nous reprenons la discussion après l'association de patients, s'il vous plaît, et il y a aussi des questions de la part des membres de la CT.

M. le D^r THIERRY.- C'est une présentation de l'AFH, qui inscrit tout de suite sa contribution dans le cadre du débat sur l'introduction des facteurs VIII péglés.

Je passe très vite sur l'impact de la maladie et l'état de santé. Nous avons eu plusieurs contributions de l'AFH. Je rappelle juste que chez les enfants, l'accès veineux pose problème, nous venons d'en parler, même si 90 % des enfants sont en prophylaxie d'après l'AFH.

Pour aller très vite sur la contribution sur ce problème spécifique de l'introduction de ces nouveaux facteurs VIII, l'association commence par rappeler que pour les hémophiles A sans inhibiteur, depuis l'arrivée des anticorps monoclonaux bispécifiques, nous avons bien un switch très important, comme Madame Stieltjes vient de le rappeler.

Ils disent néanmoins que l'arrivée d'autres longues durées d'action est un gage de sécurité pour l'approvisionnement. Ils citent quand même la possibilité d'une mise en tension et de rupture du seul médicament disponible dans cette gamme actuellement sur le marché français.

Cela a été présenté aussi, il y a le débat et les préoccupations des associations sur la poursuite de l'essai clinique avec le péglé. Ils indiquent qu'après les avis de la HAS, l'AFH et le centre de référence de l'hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation se sont étonnés auprès de l'ASNM à l'automne 2019 de la continuité d'essais cliniques portant sur des traitements de l'hémophilie utilisant cette technologie, dont ESPEROCT, notamment en population pédiatrique.

En synthèse, ils parlent du défaut de concordance entre les messages de la HAS et de l'ANSM, qui pose apparemment problème, mais je pense que ce qui est important, c'est cette phrase. « L'AFH n'a pas d'expertise sur le risque lié à cette technologie. Elle ne se prononce donc pas sur la balance bénéfice/risque. »

Elle rappelle juste qu'il n'y a qu'un seul produit alternatif sur le marché, donc qu'il y a bien le problème potentiel d'une tension de ce médicament, et elle rappelle aussi que cela veut dire que la France est un des rares pays qui n'utilisent pas la technologie des pégylés dans le domaine de l'hémophilie.

Voilà pour terminer. Je pense que ce n'est pas une contribution qui permet vraiment d'arbitrer, de mon point de vue, puisque le switch vers l'HEMLIBRA a l'air extrêmement rapide.

M. le Président.- Merci, Jean-Pierre. Nous avons une question de Françoise Degos.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, mais elle a obtenu une réponse partielle de la part de Madame Stieltjes. En fait, HEMLIBRA vient modifier considérablement la prise en charge. Je voulais vous demander quel était l'intérêt de ce facteur VIII de longue durée d'action par rapport à ceux qui existaient déjà, et surtout par rapport à HEMLIBRA.

M. le Président.- Je ne sais pas qui veut répondre parmi vous deux.

M^{me} le D^r LIENHART.- Je vais répondre. C'est vrai que l'HEMLIBRA est une révolution, parce que c'est un traitement de fond. Après, cela transforme un hémophile sévère en hémophile mineur, comme s'il avait un équivalent de 8% à 10% de facteur VIII ce qui, comme le disait Natalie, est quand même un vrai changement.

Après, nous aurons toujours besoin de facteurs VIII en cas de traumatismes, de chirurgies et de gestes invasifs, parce que la couverture ne va pas être suffisante pour assurer une hémostase correcte en cas de vraie nécessité d'avoir un taux de facteur VIII normal.

Déjà, nous aurons toujours besoin de facteurs VIII pour les urgences, pour les chirurgies programmées et les gestes invasifs programmés. Après, c'est un parti pris de centre. Pour le moment, à Lyon, nous avons été relativement lents et prudents sur les switches à l'HEMLIBRA, parce qu'il y a des patients qui ne le souhaitent pas, qui sont bien sous leur facteur VIII.

Par exemple, le patient qui était dans l'essai clinique avec le VIII pégylé, comme je n'étais pas persuadée qu'ils obtiennent une autorisation de mise sur le marché en France, je lui avais proposé de passer sous HEMLIBRA et il n'a pas voulu. Il a préféré rester avec son facteur VIII à une injection par semaine, puisqu'il était à une injection par semaine en intraveineux, d'où la nécessité d'avoir des facteurs VIII.

Après, il y a quand même un problème de coût, parce que l'HEMLIBRA coûte très cher. Est-ce que notre pays a encore les moyens ?

M. le Président.- On ne discute pas de coût à la CT.

M^{me} le D^r LIENHART.- Pardon, je suis un peu naïve en la matière. Très bien. Je voulais revenir sur le problème du dosage qu'évoquait Natalie. Nous avons été obligés de mettre au point le

dosage quand nous avons fait la chirurgie, parce que nous étions obligés d'avoir les résultats en direct, donc cela ne partait pas en central. Nous avons mis au point le dosage en utilisant non pas le standard qui était recommandé par le laboratoire, parce que c'est contre toutes les règles de bonnes pratiques des laboratoires et d'accréditation, donc nous avons mis au point la technique avec un dosage chromogénique homologué. Nous utilisons cette technique chromogénique pour tous les dosages, par exemple pour l'ELOCTA. Même si on dit que pour l'ELOCTA il n'y a pas besoin de faire un dosage chromogénique, le dosage chromogénique est quand même infiniment plus fiable que l'autre dosage.

Il faut aussi préciser que les patients sous HEMLIBRA ont de grosses perturbations des tests biologiques, puisque le bilan de coagulation standard est normal, le dosage de facteur VIII, quand on le fait en technique de routine, est supérieur à 150 %, et par exemple, pour rechercher un anticorps on est obligé d'utiliser des réactifs d'origine bovine. De toute façon, quelle que soit la molécule, on est obligé de s'adapter. Les laboratoires sont obligés de s'adapter. Je dirais donc que l'argument biologique n'est pas forcément très fort.

Après, concernant la thérapie génique, pour le moment les résultats obtenus en thérapie génique ne sont pas fiables, en tout cas pas suffisamment fiables pour que nous rentrions des patients dedans. Je rappelle également qu'uniQure, qui avait demandé une autorisation de mise sur le marché à l'EMA, s'est fait débouter et a retiré son dossier de l'EMA. Nous ne sommes donc pas encore tout à fait à la thérapie génique, et le temps que nous y soyons ou que nous soyons au genome editing, qui a peut-être plus de chances d'être la thérapeutique idéale, nous avons encore un peu de temps devant nous et nous ne sommes pas encore passés dans la science-fiction.

M. le Président.- Merci. Nous avons une dernière question de Patrick Niaudet.

M. le P^r NIAUDET.- J'étais un peu surpris de voir, dans le document de l'ANSM, la diapositive 16 qui fait état d'une baisse constante du débit de filtration glomérulaire chez les patients qui reçoivent des pégylés. Je suis un peu surpris, parce que dans les documents du laboratoire et dans le document de l'Agence, à aucun moment cela n'est abordé. Je voulais savoir ce que les experts en pensaient, parce que cela me paraît un peu inquiétant. D'autre part, dans le document de l'ANSM ils ne disent pas si c'est une baisse réversible ou définitive, et c'est également noté chez les enfants et les adolescents.

M^{me} le D^r STIELTJES.- Puis-je répondre ?

M. le Président.- Oui, bien sûr.

M^{me} le D^r STIELTJES.- Je vous avoue que je n'ai pas décortiqué le dossier de l'ANSM. Je me suis contentée de voir les restrictions qui étaient liées aux risques éventuels neurologiques, donc je suis ahurie de voir qu'une chose pareille peut passer à l'as. J'avoue que je n'ai pas vu les données. Si c'est vraiment significatif, cela paraît vraiment inquiétant.

J'avoue que quoi qu'il en soit, rien que face à la suspicion chez l'animal d'une accumulation et à l'ère du principe de précaution développé à outrance, faut-il vraiment rechercher des preuves ? Quant à l'ANSM, qui a la gentillesse de donner un avis a posteriori après avoir limité

l'indication aux plus de 12 ans, et qui arrive à dire « ne vous inquiétez pas ce n'est pas dangereux », je trouve que cette espèce de discours décalé et pas approprié est très pénible.

Nous n'en sommes donc pas à prouver la dangerosité, nous en sommes à dire « on a un signal, on n'est pas tellement dans le sens ». Je viens quand même de faire le compte, indépendamment de la place que prendra HEMLIBRA, qui à mon avis va essaimer de tous les côtés, actuellement sur le marché nous avons au moins dix concentrés de facteur VIII différents. Par conséquent, ni la rupture de stock ni le fait de disposer d'un facteur VIII pour lequel on n'a pas d'arrière-pensée sur une toxicité neurologique ne me semblent être des périls immédiats pour des facteurs VIII qui vont servir surtout en rescoupe sur des profils très efficaces.

J'avoue que le fait d'apprendre qu'il y a un signal de plus d'éventuelle toxicité qui n'a pas été vu m'encourage encore moins à approuver ce médicament, dont le développement clinique me paraissait autrement tout à fait satisfaisant, et qui a peut-être montré des choses que je n'ai pas vues en termes de commodité, puisque je n'étais pas investigateur.

M. le Pr NIAUDET.- Dans le diaporama de l'ANSM, ils disent « une baisse plus importante, à -16,5 %, soit -13,1% dans le groupe d'adolescents de 12 à 17 ans ». Ils ne disent absolument pas si c'est réversible ou pas, donc je trouve cela tout à fait inquiétant. Je ne sais pas ce que tu en penses, Pierre.

M. le Président.- Je suis tout à fait d'accord. L'ANSM est présente parmi nous, donc je pense que le message remontera. Je n'ai pas vu non plus de publication là-dessus, mais je n'en ai pas cherché, j'avoue que je n'ai pas eu le temps, mais c'est un point qui m'a fait tiquer aussi, absolument.

M^{me} HADDAD (ANSM).- Je vais faire suivre les remarques et les observations.

M. le Président.- Merci beaucoup.

M^{me} le Dr LIENHART.- Je suis un peu comme Natalie. C'est un point que je n'avais pas du tout relevé. Dans le cadre des essais cliniques on signe tous les examens biologiques. Il y a des contrôles biologiques. C'est sûrement ce qui est apparu sur les examens faits en central, etc., mais sur les examens faits que nous avons pu signer, je n'avais pas du tout remarqué cela.

M. le Président.- En principe, vous signez aussi ceux qui sont faits en central.

M^{me} le Dr LIENHART.- Oui, je sais, mais je n'ai pas du tout le souvenir d'avoir vu une fonction rénale altérée ou une baisse de la clairance. Franchement, cela ne m'a pas frappée. J'avais deux adultes dans l'essai, dont nous surveillons toujours les fonctions rénales parce qu'ils peuvent avoir des anti-inflammatoires ou une hypertension artérielle, donc ce sont des choses que nous surveillons du coin de l'œil, et je n'ai vraiment pas noté d'altération significative.

M. le Pr NIAUDET.- Dans le document de l'ANSM, ce n'est pas très clair. En diapositive 16, ils mettent en titre « ESPEROCT, évaluation clinique AMM, attention particulière portée sur l'identification des effets indésirables du PEG qui pourraient être liés à la fonction du rein, du foie, du plexus choroïde, en se basant sur les données NC des produits pégylés ». Je ne sais pas si c'est l'ensemble des produits pégylés ou ESPEROCT en particulier.

M. le Président.- Non, cela a été dit pour l'ensemble des produits pégylés. C'est le problème de l'accumulation des produits pégylés dans toutes les cibles que tu viens de citer. Je ne pense pas que celui-ci soit plus impliqué que les autres, a priori, mais c'est vrai que c'est l'une des grosses questions posées à propos de ces produits pour lesquels on manque de recul dans toutes les atteintes de type thésaurismose sur des traitements prolongés, parce que nous avons des données sur des pégylés d'usage bref dans le temps, mais là on est parti pour des durées très prolongées, et c'est vrai que la question concernant l'atteinte systémique possible des pégylés est importante.

Je suis désolé, Mesdames, mais nous avons un gros impératif de temps pour des questions de Covid compliquées. Nous allons être obligés de mettre fin à notre entretien. Ensuite de notre côté nous allons voter le SMR et l'ASMR, mais ce sera sans vous donc je vous remercie beaucoup pour votre participation.

(Mme le Docteur Lienhart et Mme le Docteur Stieltjes quittent la séance.)

M. le Président.- Il y a un petit changement de programme, parce que nous avons un expert vraiment à la bourre en réanimation pour des questions de Covid et dont nous avons vraiment besoin pour l'évaluation de la dexaméthasone. Si cela ne vous gêne pas, nous reprendrons la discussion et le vote de l'hémophilie après. Nous allons passer à la discussion suivante et nous reviendrons sur notre discussion en interne après, pour des raisons vraiment conjoncturelles.

(Le point est interrompu.)

M. le Président.- Nous reprenons sur ESPEROCT. Nous avons écouté nos deux expertes. Vous avez eu des questions. Y a-t-il d'autres questions ou d'autres aspects que vous voulez que nous discutions ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS. - Puisque nous reprenons les discussions sur ESPEROCT, nous rappelons que la CT siège sans lien pour ce médicament.

M. le Président.- Tu voulais reprendre la parole ?

Le Chef de Projet. Oui. Nous avons été interrompus. Je reviens sur la remarque de Patrick Niaudet concernant la diapositive de l'ANSM qui évoquait une baisse de débit. Il y a deux choses. La première, c'est que j'ai revérifié rapidement, c'est un élément qui était connu au moment de l'AMM parce qu'il est repris dans l'EPAR. En tout cas, cela ne s'est traduit par rien dans le RCP de manière factuelle. Il n'y a aucune mention de cet élément.

En plus, de manière plus générale, le RCP mentionne que les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie en administration répétée n'ont pas relevé de risque particulier pour l'homme. En tout cas, c'était pour vous dire que ces données qui avaient été revues chez l'homme, la baisse du débit, étaient connues au moment de l'AMM que cela n'a malgré tout pas soulevé plus de questions.

M. le Président.- Encore une fois, je pense qu'il faut bien différencier, dans la présentation de l'ANSM sur les pégylés, les pégylés utilisés peu de temps et ceux utilisés longtemps. On ne peut pas non plus s'affranchir complètement de ce possible problème, comme d'autres

d'ailleurs. Pour mémoire, pour les pégylés, jusqu'ici nous avons donné un SMR insuffisant. La proposition du Bureau était donc là aussi de laisser un SMR insuffisant pour ESPEROCT.

M. le P^r CLANET.- Je fais un commentaire sur le sujet. La question qui se pose vis-à-vis des PEG, et je n'étais pas là l'autre jour lors de la discussion, est celle des conséquences éventuelles que cela peut avoir. J'ai revu un peu la littérature concernant cela. En fait, il n'y a pas beaucoup de papiers sur le sujet.

Il y a un papier expérimental, paru récemment, dans lequel des auteurs ont injecté à de fortes doses des produits pégylés à des singes et ont étudié, sur le plan purement histologique, les plexus choroïdes, le rein et d'autres organes. Ils ont montré effectivement que de manière liée à la dose et au poids moléculaire de ces produits, il y avait, dans les organes, et en particulier dans les plexus choroïdes et dans le rein, une vacuolisation des macrophages.

Ce sont en fait des macrophages qui trappent le PEG pour justement empêcher qu'il ne se dépose dans les parenchymes, et il ne se dépose pas par ailleurs dans les autres parenchymes. Les plexus choroïdes servent à beaucoup de choses. Ils servent à sécréter le liquide céphalo-rachidien. Ils servent également à des échanges entre le sang et le système nerveux et l'inverse, et ils servent de barrière immunologique, mais il n'y a pas d'étude fonctionnelle. Par conséquent, aujourd'hui, il est absolument impossible de savoir si le fait que les macrophages trappent le PEG a des conséquences fonctionnelles et des risques ou pas.

On est donc dans le principe de précaution, mais on ne peut pas en dire plus et aller davantage sur le sujet. Il y a simplement ce que disait tout à l'heure Patrick Niaudet, qui était cette incertitude également sur un inconvénient ou un effet qu'il pourrait y avoir sur la filtration glomérulaire. Nous restons sur quelque chose de mal connu et surtout, c'est vrai que les enfants sont exclus, mais nous nous trouvons dans une situation d'une certaine incomplétude sur le plan scientifique.

M. le Président.- Les enfants sont exclus, mais je crois que la barre était à 12 ans donc cela commence quand même tôt.

M. le P^r NIAUDET.- C'était 12 ans pour des traitements d'urgence, pas en traitement d'entretien.

M. le Président.- D'accord, il me semblait que c'était la même chose.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous avons des incertitudes à la fois neurologiques et rénales qu'a soulé Patrick, dans un contexte où nous avons plusieurs médicaments disponibles et où la stratégie thérapeutique par HEMLIBRA est en train d'être révolutionnée, donc je ne vois pas ce que vient faire ce médicament et je suis pour un SMR insuffisant.

M. le Président.- Bernard ?

M. le P^r GUILLOT.- Je suis un peu embêté. Cela fait plusieurs fois que nous achoppons sur ce problème du PEG. Nous avons un peu sollicité l'ANSM. L'ANSM donne une conclusion qui n'est pas un motif d'inquiétude pouvant remettre en cause les AMM à cause de cela.

Les associations de patients sont demandeuses et ne comprennent pas très bien cette antinomie, entre l'ANSM qui est censée régler les problèmes de sécurité sanitaire et qui dit « nous avons une problématique que nous surveillons mais cela ne remet pas en cause l'AMM », et nous qui sommes censés regarder plutôt le bénéfice et qui disons « on s'arrête parce qu'il y a un risque ».

Je trouve cela quand même un peu incohérent de refuser complètement ce produit. Après je suis d'accord, j'avais remarqué aussi cette difficulté et j'avais interrogé Patrick sur le problème d'insuffisance rénale. C'est un peu perturbant aussi, je suis d'accord.

M. le Président.- Il n'y a rien de tangible.

M^{me} le D^r DEGOS.- Jean-Pierre, peux-tu reprendre ce que dit l'association ? Sont-ils vraiment demandeurs ?

M. le P^r GUILLOT.- Ils ne comprennent pas l'hétérogénéité et le fait que les autres pays l'ont.

M. le D^r THIERRY.- Effectivement, ils soulignent l'hétérogénéité et ils soulignent que la France a une position à part. Maintenant, si on fait plus que lire entre les lignes, c'est un produit qui arrive très tard et dont l'indication va être limitée aux saignements intercurrents, où il existe d'autres solutions peut-être plus anciennes. C'est pour cela que j'ai dit que leur contribution n'était pas très déterminante dans un sens ou dans l'autre. Ce n'est plus tellement le sujet, en gros.

M. le Président.- Nous avons discuté au Bureau. Je n'avais pas terminé ce que je voulais vous dire. L'idée était de maintenir un SMR insuffisant comme tous les autres pégylés. Nous avons malgré tout, je ne vous le cache pas, discuté un SMR conditionnel. À titre personnel, je reste plutôt sur le SMR insuffisant, pas tellement en raison du principe de précaution mais compte tenu des alternatives qui semblent répondre aux attentes.

M. le D^r THIERRY.- Je vais juste terminer, Pierre. Le problème, c'est que si nous lui donnons un SMR nous allons être obligés de revoir les deux autres. C'est cela ?

M. le Président.- Oui, bien sûr.

M. le D^r THIERRY.- De toute façon, ils seront très peu prescrits. Il s'agit juste de sortir de l'exception française et de rassurer un peu sur la pénurie, mais je ne sais pas si cela dépasse cet argument.

M. le Président.- Non, et ce ne serait pas cohérent par rapport à ce que nous avons tenu comme arguments jusque-là. Je vous propose donc que nous passions au vote, avec un SMR insuffisant ou pas.

M. le D^r KOUZAN.- Excusez-moi, avant de voter, je voulais savoir si les SMR insuffisants des deux précédents étaient sur le principe de précaution et le fait qu'il y avait des alternatives. C'est bien cela ?

M. le Président.- De mémoire et de ce que j'ai vu, oui.

Le Chef de Projet.- Oui, les principaux arguments ont toujours été ceux-là.

M. le Président.- Allons-y.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultats du vote :

SMR insuffisant : 16 voix

Abstention : 2 voix

(La commission s'exprime en faveur d'un SMR insuffisant.)

M. le Président.- Très bien, merci.

M. le P^r NIAUDET.- Dans l'avis qui va être formulé, pouvons-nous parler du rein ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, cela paraît utile.

M. le P^r NIAUDET.- Cela n'apparaît dans aucun autre document et quand même, je trouve cela gênant. Il serait bien de le noter, parce que cela intervient aussi dans notre décision.

M. le Président.- Oui, il y a le risque potentiel pour le rein, mais je ne pense pas que nous l'ayons mis pour les autres, et c'est embêtant.

M^{me} le D^r DEGOS.- Est-ce dans l'EPAR de celui-là ou des autres ?

M. le Président.- C'est général. C'était sur les pégylés en général.

M. le P^r NIAUDET.- On peut toujours rattraper ce qu'on n'a pas mis.

M. le Président.- Je suis d'accord, en tout cas ce n'est pas bien de ne pas le mettre.

Le Chef de Projet.- La diapositive de l'ANSM dont vous parliez, Monsieur Niaudet, était vraiment propre à ESPEROCT. Il y a des données pour ce point particulier. Il faudrait refaire un point parce que les données ne sont pas toutes les mêmes, je ne peux pas vous le dire.

M. le Président.- Mets-le peut-être en note à ajouter si nous avons des arguments qui le confirment.