



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 juin 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. JIVI – Audition

M^{me} GATTULLI pour la HAS. - Personne ne quitte la salle.

(Les représentants de Bayer Healthcare SAS entrent en séance.)

M. LE PRÉSIDENT. - Nous vous laissons vous installer. Nous passons à JIVI. Avant de vous écouter. Nous allons écouter la chef de projet, [REDACTED] qui va présenter le médicament.

[REDACTED], pour la HAS. - Vous recevez aujourd'hui en audition de laboratoire Bayer concernant l'avis adopté le 17 avril pour la spécialité JIVI, facteur VIII de la coagulation recombinant indiqué dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A à partir de 12 ans et préalablement traités, produit qui avait souhaité son inscription avec une revendication de SMR important et ASMR V.

À l'issue de l'examen, vous avez conclu à un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale avec notamment l'absence de [REDACTED] dans la stratégie thérapeutique, en considérant la démonstration de l'efficacité de JIVI dans le traitement et la prévention des saignements en cas d'hémophilie A sévère dans une étude non comparative ; l'absence de donnée démontrant que JIVI apporte un bénéfice, notamment en termes d'efficacité et de qualité de vie, par rapport aux alternatives disponibles ; qu'aucun élément à ce jour ne permet d'exclure l'apparition d'effets cliniques délétères liés à une potentielle accumulation de PEG, notamment dans les plexus choroïdes, au terme de nombreuses années de traitement, dans un contexte où les alternatives disponibles ne présentent pas ce risque ; le risque de perte d'efficacité associée aux anticorps anti-PEG observé au cours des études cliniques et mentionné comme risque important identifié dans le PGR ; et les nombreuses alternatives thérapeutiques

M. LE PRÉSIDENT. - Merci beaucoup. Nous vous cédon la parole.

M^{me} DESTRE (Bayer) - Mesdames et Messieurs, bonjour, Laurence Destré, laboratoire Bayer. Nous revenons aujourd'hui vers vous. Vous avons sollicité cette audition parce que nous avons entendu les inquiétudes de la Commission quant à JIVI. À ce titre, nous allons revenir sur les points importants qui viennent d'être mentionnés. Nous allons répondre à vos interrogations en revenant notamment sur la place de JIVI dans la stratégie thérapeutique, revenir sur la pégylation, la sécurité du PEG de JIVI qui est bien encadrée et enfin sur les anticorps anti-PEG (démontrer qu'ils n'ont pas donné lieu à perte d'efficacité).

Sur ce sujet, nous sollicitons, comme il vient d'être rappelé, un SMR important et une ASMR V dans une population que nous aimerions discuter dans la deuxième partie de cette réunion avec vous.

Pour faire cette présentation et revenir sur ces trois points, je passe la parole au Professeur Négrier.

M. le P^r NÉGRIER, pour Bayer. - Bonjour. Je suis ici selon une sollicitation du laboratoire Bayer en tant qu'investigateur principal de l'étude de phase III qui s'est déroulée au plan international et en France en particulier et peut-être du fait de ma position en tant que coordonnateur du centre de référence maladies rares correspondant à cette pathologie, l'hémophilie.

Pendant une dizaine de minutes, je vais partager un certain nombre de points pour tenter d'éclairer la Commission sur les éléments qui viennent d'être mentionnés et faire réfléchir sur la place de JIVI dans l'arsenal thérapeutique vis-à-vis de ces patients présentant une hémophilie A.

L'hémophilie A est une maladie hémorragique chronique, qui aujourd'hui traitée de façon efficace depuis plusieurs années par l'administration intraveineuse, depuis l'âge d'un an et demi chez les petits-enfants jusqu'à un âge avancé, de manière à réduire (et non pas annuler mais réduire) la fréquence de ces accidents hémorragiques, qui surviennent de manière majoritaire dans les muscles et les articulations et qui les endommagent de façon très importante puisque pour ceux qui n'ont pas bénéficié du traitement préventif, nous sommes encore aujourd'hui obligés d'implanter des prothèses du genou entre l'âge de 30 ou 35 ans. Cela a un poids sur le plan médical.

On peut prévenir mais pas supprimer totalement ces dégâts articulaires par l'administration préventive du facteur de coagulation manquant, le facteur VIII. Les facteurs VIII qualifiés de traditionnels sont aujourd'hui administrés avec une fréquence de deux à trois injections intraveineuses par semaine. Cela pose des problèmes d'adhésion et de complexité chez les petits-enfants dont l'accès veineux périphérique n'est pas très facile. De temps en temps, nous sommes obligés en clinique de positionner des sites implantables qui peuvent s'infecter, se thromboser.

L'adolescent en a souvent marre de être traité pendant une dizaine d'années. Il y a un risque de perte d'adhésion à ce traitement prophylactique, ce qui entraîne la réapparition des saignements et complications qui en découlent. C'est même chose chez l'adulte jeune dont le projet professionnel favorise la tendance à laisser parfois de côté l'hémophilie.

Donc, toute possibilité qui pourrait réduire un peu ce fardeau, de manière importante, des injections intraveineuses est vue du côté du patient et du côté du médecin que je suis, comme quelque chose d'intéressant sur un plan de l'arsenal thérapeutique.

Pour donner un exemple, KOVALTRY est un facteur VIII traditionnel, injecté trois fois par semaine. Dans l'essai clinique de phase III de JIVI, c'est le seul facteur VIII qui avait un bras d'exposition à une injection par semaine, c'est-à-dire que l'on diminuait d'environ deux tiers la fréquence des injections intraveineuses par an. Si nous comparons par rapport à une autre molécule de facteur VIII à demi-vie allongée, ELOCTA, qui est sur le marché français, la diminution est moins importante, mais elle est quand même d'un tiers. Un tiers ou deux tiers, croyez-moi, pour les personnes présentant une hémophilie, si vous leur dites que vous allez augmenter la fréquence d'injection, ce n'est pas totalement neutre, loin s'en faut.

Enfin, l'idée d'avoir une alternative thérapeutique en cas de problème de production, de rupture d'approvisionnement qui n'est pas un vain mot : dans les 20 dernières années, il y a eu trois ruptures complètes pendant des mois sur le marché français. À ce moment-là, le travail avec le ministère de la santé pour importer ces molécules d'autres pays n'a pas été une affaire totalement neutre ni pour eux ni pour moi.

Quelques éléments sur le polyéthylène glycol, puisque le PEG revient à plusieurs reprises dans les documents transmis.

JIVI, cette molécule de facteur VIII, n'est pas la seule à être pégylée. Il y en a d'autres qui ont été approuvées sur le marché national, à plusieurs reprises passées en commission de la transparence. Celle qui est souvent citée, parce que c'est une maladie chronique, c'est un anti-TNF utilisé à la fois dans la polyarthrite rhumatoïde, dans la maladie de Crohn, donc chez des gens relativement jeunes et avec une chronicité d'administration : c'est cette deuxième molécule, CIMZIA, pégylée avec un polyéthylène glycol de 40 mDa et administrée avec une quantité en termes d'unité ou de $\mu\text{g/kg}$ très largement supérieure à ce qui est administré en $\mu\text{g/kg}$ de JIVI ou par rapport à d'autres.

Personnellement, s'il est un avis collectif que le polyéthylène glycol est une entité dangereuse potentiellement, même si nous n'avons pas la preuve pour l'espèce humaine, il serait préférable de retirer tous ces produits du marché. De la même manière, il existe des produits dans l'hémophilie pégylés approuvés par l'ANSM dans le cadre d'essais cliniques chez l'enfant, il faudrait mieux éventuellement arrêter dès la semaine prochaine.

Le mode d'accumulation et d'élimination du PEG a été assez bien décrit avec des modèles précliniques différents. En fait, ce n'est pas une accumulation permanente. C'est une accumulation qui s'effectue en plusieurs semaines et la plupart du temps plusieurs mois pour les médicaments anti-hémophiliques sur lesquels j'ai l'opportunité de me pencher. Il y a une espèce d'asymptote avec une concentration plasmatique qui pour la molécule la plus concentrée, qui est le facteur IX et non pas le facteur VIII, est de l'ordre $5 \mu\text{g/kg}$ chez l'homme. Chez l'animal, cette molécule est éliminée par l'urine et dans les selles, comme elle l'est chez l'homme d'ailleurs.

Pour la molécule JIVI, cette élimination se fait exactement de la même manière que pour les autres molécules pégylées. Dans les analyses histopathologiques faites chez l'animal, avec des éléments qui sont des traceurs radioactifs, il n'a pas été montré à ce jour de rétention de radioactivité dans le corps de l'animal ou dans les organes de l'animal en cause.

On prend (désolé, on voit assez mal) sur la partie gauche, l'agence européenne du médicament avait identifié un seuil à partir duquel peut-être des modifications des structures cellulaires, de petites vacuoles apparaissaient dans les cellules, dont on ne connaît pas l'impact pathologique, mais c'est une modification structurelle des cellules. Cela a été fixé à la dose de $24\,000 \mu\text{g/kg/mois}$.

Si on prend la dose maximale de JIVI en comparaison à 60 U/kg/mois, nous avons la représentation qui est sur la gauche. Le seuil de vacuolisation défini par l'EMA est là, dans cet histogramme. La dose de JIVI est ici. Elle est 750 fois plus faible. Cela explique tout simplement le fait que dans les modèles animaux, il n'est pas été repéré ni de vacuole dans les cellules ni modification des structures ou d'accumulation dans le rein, les plexus choroïdes ou le foie.

Le suivi des patients traités, bientôt de six ans dans les différentes zones géographiques, n'a pas montré le moindre signe neurologique, le moindre signe d'accumulation inquiétante avec des concentrations qui sont stables dans le temps comme le modèle préclinique le suggère.

Voici quelques éléments des modèles précliniques : d'une part, une dose unique très forte, 67 fois, chez le rat et le lapin ; une dose plus filée, moins forte de 1250 U/kg, administrée un jour sur deux pendant 15 jours (37 fois la dose clinique) ; et un modèle à plus long terme, une administration chronique deux fois par semaine, un peu comme chez l'homme, pendant six mois puis 26 mois de suivi, c'est-à-dire un an au total, à une dose 30 fois supérieure à la dose humaine.

On prend ce modèle, on découpe les rats et lapins en tranches, et on n'a pas d'identification de modification histologique ni dans les plexus choroïdes, souvent considérée comme un élément pouvant altérer le fonctionnement du système nerveux central si les PEG s'y accumulaient, ni dans les reins pour l'élimination ni de la rate. Il n'y a eu aucun signe d'accumulation ni de vacuolisation, ce qui est à peu près en ligne avec ce qui est observé dans les dosages réalisés ou les signes cliniques des patients traités pendant plus de cinq ans pour la population de plus de 12 ans. Les données cliniques sont homogènes par rapport aux données précliniques animales.

Un autre point d'intérêt de la Commission avait été les anticorps dirigés contre le polyéthylène glycol. C'est une chose anciennement connue et bien connue. On n'en maîtrise ni l'origine ni totalement l'impact. J'ai mis deux exemples ici : un chez l'enfant jeune atteint de leucémie lymphoblastique aiguë. La PEG asparaginase est un médicament ancien. L'asparaginase est utilisée depuis longtemps dans le traitement de la leucémie chez l'enfant. Il a été observé chez un quart d'entre eux l'apparition d'anticorps anti-PEG sans que forcément, ces anticorps aient un impact sur l'efficacité de la molécule.

Dans une autre maladie d'apparition plus tardive, la sclérose en plaques, cela a montré qu'un certain nombre d'entre nous ont des anticorps préexistants, peut-être liés à des dentifrices, à des pâtes particulières ou des crèmes que nous mettons, qui n'ont pas non plus d'impact connu et la possibilité de voir apparaître avec l'utilisation de ces molécules des anticorps au fil du temps.

Maintenant, quel est l'impact en termes d'immunogénicité de la molécule ? L'immunogénicité la plus importante en hématologie pour les hémophiles est à gauche : quand nous administrons la molécule considérée par le système immunitaire comme un antigène potentiel, il peut y avoir chez un tiers des malades qui souffrent d'une forme la plus sévère d'hémophilie, l'apparition d'allo-anticorps, qui sont des anticorps anti-facteur VIII qui vont inhiber l'activité du facteur VIII et obliger à avoir recours à d'autres traitements.

Chez les patients traités par JIVI, il n'y a pas eu d'apparition de ces anticorps chez des patients qui avaient préalablement reçu, bien sûr, d'autres types de facteur VIII, montrant qu'il n'y avait simplement pas d'immunogénicité particulière supplémentaire par rapport à ce que nous pouvions attendre, que la molécule soit pégylée ou non.

Il y a eu des réactions allergiques connues depuis très longtemps dans ce type de pathologie, l'une étant apparue chez un patient présentant des anticorps anti-PEG transitoires et l'autre chez un patient sans anticorps anti-PEG. Il est difficile de relier ces réactions allergiques à la présence d'anticorps anti-PEG. Elles ont déjà été observées avec des facteurs VIII et des facteurs IX absolument non pégylés. C'est quelque chose qui d'un point de vue de la classe thérapeutique est parfaitement cohérent avec ce que nous connaissons depuis une trentaine d'années.

Maintenant, quels impacts peuvent avoir ces anticorps anti-PEG ? En bleu noir, il y a le fait qu'ils sont apparus chez quatre personnes sur 134. Pour ce qui était des anticorps préexistants avant l'administration de la molécule, chez cinq personnes traitées par JIVI, il y a eu l'apparition durant le traitement des anticorps anti-PEG, aucun n'a entraîné la perte moindre d'efficacité qu'ils soient préexistants ou qu'ils soient apparus pendant le traitement. La notion de perte d'efficacité ne semble pas intimement liée à l'apparition de ces anticorps anti-PEG.

Voilà quelques éléments d'éclairage que je voulais partager avec vous.

Je passe la parole au représentant Bayer.

M^{me} STOPIN (Bayer). - Je voulais vous dire que Bayer va s'engager sur la surveillance de la sécurité au long cours de JIVI et également s'engage à transmettre à la HAS toutes ces données en toute transparence. Ces données sont des études post-AMM, qui vont étudier la tolérance de JIVI, essentiellement la recherche d'inhibiteurs, la recherche d'hypersensibilités et également d'effet potentiel du PEG, des pertes d'efficacité potentielles du PEG ou des accumulations potentielles du PEG dans les organes et dans les tissus.

Ces études, il y en a plusieurs. En bas, il y a les études cliniques qui vont être poursuivies dans leur phase d'extension, PROTECT VIII et PROTECT KIDS, avec un objectif de 100 jours d'exposition et cinq ans de suivi. En bas, il y a registre prospective européen de pharmacovigilance engageant plusieurs laboratoires qui commercialisent des facteurs substitutifs avec des rapports annuels de pharmacovigilance. Également, dans le cadre de l'EMA et de l'AMM, il y avait nécessité d'atteindre 200 patients avec minimum 100 jours d'exposition au traitement. Cette étude est poursuivie avec une étude de 25 patients.

Il y a également deux études supplémentaires de données de vraie vie : une étude non sollicitée dans le cadre du PGR avec 200 patients et une durée de trois ans à l'initiative de Bayer et une autre étude de données de vie réelle également évaluant la tolérance de JIVI sur 50 patients avec trois ans de recrutement et cinq ans de suivi. Donc tout un programme d'études cliniques et des PSUR à notre disposition depuis la commercialisation de JIVI aux États-Unis.

M^{me} DESTRE (Bayer).- Pour conclure, pour nous, JIVI a sa place dans la stratégie thérapeutique dès 12 ans comme nous en avons eu l'AMM. Le produit répond un besoin lié au fardeau des injections. L'efficacité est établie. La bonne tolérance est cohérente avec celle des autres facteurs, notamment nous n'avons pas eu de signaux sur l'accumulation du PEG.

Nous sommes conscients de vos inquiétudes, notamment, puisque c'était dans le draft d'avis. C'est pourquoi aujourd'hui, nous nous proposons de discuter avec vous de restreindre la population de l'ASMR à plus de 18 ans, ce qui correspond non pas à l'AMM mais à ce que nous pouvons avoir et pour répondre éventuellement à vos inquiétudes sur les autres produits pégylés qui vous ont été montrés.

Pour cela, nous avons une série d'études en cours. Nous nous engageons, bien entendu, à vous remettre les résultats de ces études au fur et à mesure.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour toutes ces notions, ces projets.

Si nous prenons votre exposé à partir de la fin, nous pouvons comprendre que les anticorps anti-PEG n'entraînent pas de perte d'efficacité. Vous nous l'avez montré. Le problème du PEG reste quand même (vous l'avez souligné aussi) un souci pour nous dans la mesure, malgré l'avantage de représente le moindre fardeau des injections, cela reste un point d'interrogation pour nous. Que vous soyez 750 fois moins important en termes de concentration par rapport à ce que souhaite l'EMA, c'est une chose, mais nous ne sommes pas certains que le suivi soit suffisant pour pouvoir vraiment ne pas avoir de craintes. Les études de toxicité chez l'animal, 37 à 65 fois les doses cliniques pendant 26 semaines, je ne suis pas sûr que ce soit une réelle étude de toxicité convaincante, et je ne suis pas sûr de bien comprendre si cela peut être prédictif de ce qui va se passer chez l'homme. Il y a un problème de dose, un problème de durée et un problème de prédictivité.

Nous restons avec un petit souci quant au problème que peut représenter le PEG malgré les avantages du produit.

M^{me} le D^r DEGOS. Vous avez souligné l'intérêt des médicaments pégylés en termes d'allongement entre deux injections et d'une théorique amélioration de la qualité de vie des patients. Dans le protocole, l'étude de qualité de vie n'est qu'exploratoire. Pourquoi n'a-t-elle pas été prise dans les critères de jugement solides du protocole ?

M^{me} le D^r GUERSING (Bayer).- Je ne veux pas préjuger du protocole qui a été mis en place en 2012, mais à cette époque, c'était considéré comme une amélioration de la qualité de vie chez un bras des patients, ceux qui recevaient une injection par semaine.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce ne sont que des résultats exploratoires. Vous êtes d'accord.

M^{me} le D^r GUERSING (Bayer).- Oui, tout à fait, mais dans les données de vraie vie et sur une injection par semaine, comme l'a souligné M. Négrier, il est important de considérer ce point de

vue par rapport à la population des patients, que ce soient les grands adolescents ou les jeunes gens qui s'engagent dans la vie active.

M. le P^r NÉGRIER, pour Bayer.- Sans être devin, loin de moi cette idée, mais globalement, il y a des produits pégylés. J'ai lu que l'idée qu'ils soient administrés par voie sous-cutanée pouvait être vécue comme plus favorable, mais tous ces produits injectés par voie sous-cutanée se retrouvent dans une certaine concentration dans le sang. Si le PEG est jugé comme un élément d'incertitude, voire d'inquiétude ou de dangerosité, il ne faut pas inciter à accepter ou à motiver l'industrie pharmaceutique à fabriquer des produits pégylés. Nous n'avons pas de signal humain ni animal aux doses utilisées et aux concentrations définies pour cette molécule et d'autres. En plus, pour un souci de cohérence, le centre que j'anime à Lyon participe à une étude clinique approuvée par les autorités de santé européennes et françaises pour des enfants naïfs qui reçoivent du facteur VIII pégylé. Si c'est jugé dangereux, il faut arrêter cela.

La cohérence de l'ensemble... Je sais que ce ne sont pas les mêmes entités qui jugent dans les deux cas, mais elles se retrouvent à un moment donné autour de la table, quoi qu'il en soit. Dans certains pays (et je ne pense pas qu'il faille s'identifier obligatoirement à certains pays), la perception du PEG (et l'incertitude qui en résulte) a conduit à une restriction d'indication pour ne pas les utiliser chez les plus jeunes enfants. C'est peut-être cohérent avec l'inquiétude. Néanmoins, dans aucun pays du monde où ces molécules pégylées sont utilisées, il n'y a eu de signal organique quelconque lié au PEG. Peut-être que dans 30 ans, vous avez raison, il y en aura, mais les modèles précliniques animaux et le rat ne vivent pas une trentaine d'années.

M. le P^r CLANET.- Vous avez raison : il n'y a pas de signe clinique ni de manifestation organique mise en évidence sur le sujet. La question chez l'homme de savoir ce qui se passe au sein des plexus choroïdes est un peu compliquée, dans la mesure où nous n'avons pas d'élément d'imagerie permettant effectivement de voir s'il y a une modification ne serait-ce que de la perméabilité des plexus choroïdes.

Je pense, particulièrement dans ce que vous avez dit vis-à-vis de l'enfant, qu'il y a des précautions à avoir plus particulièrement encore chez l'enfant. Maintenant, effectivement, aujourd'hui, nous n'avons pas de preuve clinique que le PEG est toxique.

M. le P^r NIAUDET.- Sur la diapositive n° 9, sur les preuves de sécurité, vous avez sur la droite plusieurs séries d'animaux. Ensuite, vous avez des adultes et des enfants. La conclusion, c'est : aucune modification histologique des plexus choroïdes, des reins et de la rate. Je n'imaginais pas que vous avez fait des biopsies de ces organes.

M. le P^r NÉGRIER, pour Bayer.- Chez l'animal !

M^{me} STOPIN (Bayer).- Nous aurions dû ajouter « chez l'animal ».

M. le P^r NIAUDET.- Cette diapositive prête à confusion.

Deuxièmement, vous annoncez des études chez les humains pour vérifier qu'il n'y a pas de surcharge au niveau des organes. Comment comptez-vous vous y prendre ? Ce n'est pas parce qu'il n'y a pas de modification au niveau oculaire visible ou au niveau rénal sur la micro-albuminurie, etc., il n'y a pas d'accumulation. Dans votre projet, j'aurais souhaité savoir comment vous comptez vous y prendre pour démontrer l'absence d'accumulation de PEG dans les tissus.

M^{me} le D^r GUERSING (Bayer).- Il n'y aura pas de biopsie tissulaire si c'est pour avoir une preuve réelle de ce qui se passe au niveau tissulaire. Dans le suivi des patients et dans l'étude proposée et acceptée par l'EMA dans le PGR, c'est un suivi biologique des fonctions hépatiques et rénales, un suivi de l'examen clinique et sur la base de questionnaires aussi bien au niveau des fonctions hépatiques, des fonctions rénales et neurocognitives ainsi que les prélèvements biologiques pour le dosage plasmatique du PEG, la recherche d'inhibiteurs, etc., donc le suivi biologique classique des patients hémophiles.

M. le P^r NIAUDET.- Ce n'est pas à ce moment-là que vous allez démontrer l'absence d'accumulation au niveau des tissus. Ce n'est pas parce qu'il y a accumulation qu'il y a forcément une anomalie des fonctions des organes.

M^{me} le D^r GUERSING (Bayer).- L'impact des vacuoles au niveau tissulaire, dans la littérature, n'a jamais démontré qu'il avait un impact physiologique sur la cellule. Que pouvons-nous faire ? Nous pouvons indirectement évaluer les fonctions physiologiques de l'organe en question au travers des prélèvements. Mais aujourd'hui, il est vrai qu'au départ, les vacuoles qui ont été détectées dans les tissus n'ont jamais amené, même dans les plexus choroïdes, des anomalies au niveau des fonctions cognitives. Donc les moyens à la disposition des laboratoires de mesure et d'analyse, c'est uniquement d'évaluer les fonctions des organes en question, soit sur le plan biologique, soit sur le plan de l'examen clinique ou soit avec quelque chose de plus fin au niveau des questionnaires. Je ne peux pas vous donner d'autre réponse.

M. le P^r NIAUDET.- Je signale que quand vous prenez des urines des patients, vous avez des cellules tubulaires. Avez-vous regardé dans les cellules tubulaires des culots urinaires s'il y a ou non des vacuoles ?

M^{me} le D^r GUERSING (Bayer).- Dans les cellules tubulaires retrouvées dans les urines, non.

M. le P^r NIAUDET.- Avez-vous regardé ?

M^{me} le D^r GUERSING (Bayer).- Non, nous avons regardé directement au niveau du tissu rénal par des prélèvements chez les animaux.

M. le P^r NIAUDET.- Je parle chez les patients traités. Cela peut être un argument.

M^{me} le D^r GUERSING (Bayer).- Tout à fait, cela peut rajouter dans les études PASS.

M^{me} le P^r BRAGUER.- J'ai une question sur la diapositive 7. Cela montre une élimination assez lente du PEG, mais c'était une administration unique ou des administrations répétées pendant un certain temps comme ce sera le cas chez les patients ?

M^{me} le D^r GUERSING (Bayer).- Précisément, dans cette expérimentation, c'était une injection unique équivalente à 30 ans de consommation de JIVI à la dose clinique d'une injection tous les cinq jours. C'est une administration massive pour simuler 30 ans de prise continue mais surtout démontrer avec cette injection massive qu'une élimination était totalement faite à six mois. Cela veut dire que le produit s'élimine totalement des tissus. 90 % sont éliminés en 231 jours. Les 10 % qui restent, c'est ce qui était perdu dans les matériels de recueil.

M. le D^r KOUZAN.- Il me semble que les polyéthylènes glycols, c'est une famille et pas une seule molécule. Pourriez-vous commenter ?

Par ailleurs, j'avais cru comprendre, quand nous avons examiné ce médicament, que sur la toxicologie préclinique, la durée la plus longue de l'étude était de six mois, et on parle d'un an. Pourriez-vous commenter et dire ce que vous avez comme étude en toxicologie préclinique d'exposition prolongée prévue ou en cours ?

M. le P^r NÉGRIER, pour Bayer.- Pour revenir sur ce que vous indiquez, un article va être publié dans une revue à comité de lecture prochainement mesurant pendant six ans la concentration de polyéthylène glycol dans le plasma d'hémophiles traités par ce type de molécules. Ce n'est pas l'organe, mais la concentration plasmatique est absolument stable. Elle est absolument stable quand elle est détectable. Parfois elle est inférieure au seuil de détection en résonance magnétique de 0,1 mg/ml de plasma.

La seule chose qu'on puisse dire de manière indirecte, c'est que même si nous faisons des injections pendant six ans, il n'y a pas d'augmentation du niveau plasmatique. Cela ne répond pas à la question cellulaire, cela répond à la question plasmatique.

Pour le polyéthylène glycol, cela va de 15 à 60, voire plus. Chacun laboratoire choisit en fonction d'un certain nombre d'éléments précliniques, in vitro, le poids moléculaire du PEG qu'il souhaite attacher à la molécule. Je ne peux pas vous dire pourquoi Bayer a choisi 60, ou deux fois 30, mais en tout cas, la taille du PEG influence modérément, mais influence un peu quand même, la voie d'élimination. L'accumulation plasmatique semble relativement indifférente à la taille du PEG. Mais la voie d'élimination entre le rein et le foie est influencée.

M. LE PRÉSIDENT.- L'accumulation plasmatique, c'est une chose, mais la diffusion tissulaire, c'en est une autre. Ce n'est pas pareil.

M^{me} le D^r GUERSING (Bayer).- Pour répondre à la question du 60 kDa et non pas 40 ou 20, c'est parce que les études en amont dans la recherche de la molécule étaient celles qui montraient que la valeur de ce PEG était celle qui démontrait ensuite le meilleur profil pharmacocinétique en termes de demi-vie, etc. Le choix s'est arrêté sur le 60 kDa. D'autres PEG ont été testés, de différents poids moléculaires. Même au niveau de la molécule protéine facteur VIII, différents

sites de fixation ont été testés. C'est cette molécule avec ce PEG qui correspondait au meilleur profil pharmacocinétique qui permet certainement, aujourd'hui, d'avoir au plan clinique une injection par semaine, comparativement aux autres produits pégylés facteur VIII.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Nous pouvons clore la discussion.

M. le D^r KOUZAN.- Vous n'avez pas répondu sur la durée des études précliniques de toxicologie.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela a été dit : 26 semaines.

M^{me} le D^r GUERSING (Bayer).- Excusez-moi. Vous avez retenu une étude à un an. C'était la totalité de cette étude correspondant à six mois de traitement et six mois d'observation. Ce sont des rats avec différents groupes et différentes doses. Ils ont été sacrifiés à 13 semaines et 26 semaines. Nous avons fait toutes les études immunohistologiques, etc. D'autres rats ont poursuivi six mois supplémentaires en termes d'observation pour voir à distance de l'arrêt du traitement s'il y avait également des modifications susceptibles d'être découvertes à ce moment.

Quoi qu'il en soit, à 13 semaines sous traitement, 26 semaines sous traitement et six mois après arrêt du traitement, il n'y avait aucune modification histologique, histochimique, etc.

Aujourd'hui, ce que je peux vous dire, quand nous sommes d'étude prise de traitement, c'est six mois plus six mois d'observation. Il y a eu d'autres études de toxicologie sur quatre semaines de traitement intensif à des doses de 11 mg/kg suivi de quatre semaines d'observation. C'est le schéma : je traite pendant un certain temps avec une dose plus ou moins importante, et je regarde quatre ou six mois après, en étudiant dans d'autres groupes animaux les tissus rénaux, les tissus hépatiques, les plexus choroïdaux, etc.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Nous allons délibérer.

(Les représentants de Bayer Healthcare SAS quittent la séance.)

M. le P^r NIAUDET. Pour bien comprendre, il y a d'autres facteurs VIII pégylés qui sont disponibles ? Ont-ils des SMR ou pas ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Insuffisant.

M. le P^r NIAUDET.- Tous ?

[REDACTÉ], pour la HAS.- Il y a un facteur VIII dans l'hémophilie A et un facteur IX dans l'hémophilie B qui ont eu l'AMM et un SMR insuffisant de votre part.

M. le P^r NIAUDET.- Si on accédait à leur demande, ce serait la première fois qu'un facteur VIII ou un facteur IX a un SMR important.

[REDACTÉ], pour la HAS.- Pégylé.

M^{me} le D^r DEGOS.- Dans un contexte où il y a des facteurs à longue durée d'action disponibles.

M^{me} le D^r GARNIER.- Ce qui me gêne dans ce dossier, c'est que nous n'avons pas une incertitude sur la tolérance à long terme, avec une revendication de pouvoir espacer les injections à une fois par semaine, donc, normalement, d'améliorer la qualité de vie, et il n'y a rien sur la qualité de vie. Mais d'autre part, si nous voyons dans l'étude les deux groupes randomisés en une injection tous les cinq jours et une injection tous les sept jours, nous avons de meilleurs résultats avec une injection plus rapprochée. Cet avantage tombe un peu, et des patients dans le groupe une injection par semaine sont passés dans le groupe à une injection tous les cinq jours alors que nous n'avons pas l'inverse. Cela me dérange un peu.

M. Le P^r GUILLOT.- Contrairement au dossier précédent, je ne revendique pas de compétence clinique sur le sujet, mais par contre, comme sur le dossier précédent, je ne changerai pas mon vote. Je suis assez perturbé par le dossier. L'argumentaire de M. Degrier rejoignait des discussions que nous avons pu avoir après les commissions, en rentrant, sur les produits pégylés. On dit que c'est des utilisations moins répétées, des durées plus courtes... D'accord. C'est sous-cutané, peut-être. Mais je suis un peu ennuyé : effectivement, ou bien le PEG est néfaste pour l'homme (on va faire ça en schématique) et alors il faut être cohérent, et tout ce qui est pégylé, on l'interdit ; ou bien le PEG n'est pas néfaste sur l'homme, sachant que ce n'est pas un PEG, mais des PEG. C'est un problème. Mais ils ont un PEG... Est-ce les gros PEG qui sont plus dangereux que les petits ? Nous n'en savons rien. Je me demande si cela ne serait pas important (l'ANSM pourrait nous aider) de savoir quelles sont les données en revue systématique des effets du PEG sur le corps humain et les cellules avant de prendre une décision.

Le CIMZIA, on l'injecte pendant des années. Les gens sous CIMZIA pour une PR ou un psoriasis pour l'avoir pendant des années. En l'état des connaissances, compte tenu d'une pathologie où c'est une population qui a payé très cher la iatrogénie, nous nous devons d'être prudents. Mais il n'est pas satisfaisant d'avoir un argument plus robuste sur la toxicité du PEG dans le corps humain.

M. LE PRÉSIDENT.- Au fond, tu as raison. En cas de doute, c'est une mesure de précaution que l'on prendrait. Sur les études de toxicité, 30 fois la dose clinique pendant six mois chez l'animal, je ne suis pas certain que ce soit tout à fait satisfaisant. Mais c'est une mesure de précaution essentiellement. C'est clair. Il y a d'autres traitements « moins confortables », puisque les administrations sont plus fréquentes, mais c'est une mesure de précaution.

M^{me} le D^r KOUZAN.- Je voudrais dire que les PEG, c'est une famille. Ne serait-ce que sur le plan pharmacologique, nous pouvons avoir une molécule même identique, entre dextrogyre et lévogyre, il peut y avoir des différences énormes sur le plan pharmacologique, toxicologique. Que de dire sur le plan théorique de polymères ayant des tailles différentes ? Ils peuvent avoir un métabolisme intracellulaire totalement différent. C'est à l'industriel d'amener des réponses, ne serait-ce que toxicologiques. Je suis effaré quand nous lisons dans la diapositive qu'il y a une étude d'un an. Ce n'est pas une étude d'un an, c'est une étude de six mois avec une observation

d'un an. À ce moment, ils peuvent dire : « J'injecte une fois et j'observe l'animal un an, et c'est une étude d'un an. » Quand il y a un questionnement potentiel de toxicologie au long cours, nous devons nous donner les moyens d'avoir une exposition, ne serait-ce qu'animale, au long cours, plus que six mois. C'est notoirement insuffisant.

M. LE PRÉSIDENT.- D'autres remarques ?

(Réponse négative)

Nous pouvons passer au vote. Le laboratoire demande un SMR important.

M. Le P^r GUILLOT.- Que disent les patients là-dessus ?

M. LE PRÉSIDENT.- Je ne suis pas certain qu'il y ait eu une contribution. Non, il n'y en a pas.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Pour apporter un élément complémentaire au premier passage du dossier, nous avons interrogé l'ANSM sur le CIMZIA, qui est aussi pégylé. Ils nous ont répondu que pour CIMZIA, ce n'est ni un risque identifié ni un risque important et que la vacuolisation des macrophages aux doses thérapeutiques n'a pas été démontrée chez l'homme et les éventuelles conséquences sur la sécurité humaine d'une éventuelle vacuolisation à doses élevées et chroniques n'ont pas été mises en évidence. Contrairement au produit que l'on voit, le CIMZIA n'a pas d'indication chez l'enfant. Ce n'est pas un problème pour CIMZIA.

En revanche, pour REFIXIA, qui est une autre spécialité, ils ont considéré qu'il n'était pas possible d'exclure un risque d'accumulation. Ce n'est pas le même sujet. Pour CIMZIA, ce n'est pas le même sujet : il n'a pas l'indication chez l'enfant et rien n'est démontré. Il n'est pas marqué dans son PGR comme un risque important ou potentiel identifié, alors que c'est le cas pour ces produits.

M. LE PRÉSIDENT.- Au plan clinique, mais il ne parle pas d'études de toxicologie forte dose prolonger.

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'avait été fait chez l'animal est pour CIMZIA. La conclusion, c'est qu'il n'y a pas de risque établi. Cela ne s'est pas traduit, contrairement au produit que l'on voit, par des mises en garde particulières ou intégration comme risque potentiel ou important dans le PGR. Pour CIMZIA, c'est un non-sujet, en fait.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut passer au vote. Le laboratoire revendique un SMR important. Qui vote pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 1 voix

SMR modéré : 0 voix

SMR faible : 0 voix

SMR insuffisant : 20 voix

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- Nous vous proposons d'adopter l'avis aujourd'hui.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous l'acceptez et moi aussi.

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

