



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 avril 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 – Inscription

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- Personne n'a à quitter la salle pour ce dossier.

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous avez la parole.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui la demande d'inscription de JIVI des laboratoires Bayer. JIVI, c'est un nouveau concentré de facteur VIII recombinant pégylé à demi-vie prolongée indiqué dans le traitement et la prévention des saignements des patients hémophiles A à partir de 12 ans et préalablement traités.

Ce facteur VIII recombinant est conjugué à une liaison covalente à une molécule de peg non linéaire et de 60 kDa, ce qui permet de diminuer sa clairance et donc de prolonger sa demi-vie. Parmi les concentrés déjà disponibles, seuls ceux pégylés, ADYNOV et REFIXIA, ont une AMM restreinte aux patients de plus de 12 ans compte tenu des incertitudes quant à l'impact clinique à long terme d'une éventuelle accumulation de peg. S'agissant de JIVI, il n'y a pas de refus d'AMM chez les patients en dessous de 12 ans, mais le laboratoire n'a pas souhaité déposer la demande d'AMM.

S'agissant maintenant des données, cette demande d'inscription repose essentiellement sur une étude de phase III non comparative, comme nous le voyons habituellement dans le développement de l'hémophilie, partiellement randomisés et en ouvert, l'étude PROTECT. 134 patients atteints d'hémophilie sévère préalablement traités et sans antécédents d'inhibiteurs ont été inclus. Dans l'étude, les patients pouvaient choisir de recevoir une prophylaxie à long terme ou d'être traités à la demande pour une période de 36 semaines.

Sur la prophylaxie au long cours, trois posologies ont été évaluées. L'allocation dans l'un des trois groupes était fonction du profil de saignement du patient, qui était évalué au cours d'une première phase de 10 semaines, donc au début de l'étude. Selon le nombre de saignements au cours de l'étude, les patients poursuivaient une prophylaxie, soit à la posologie de 30 à 40 U/kg deux fois par semaine pour les patients ayant présenté au moins deux saignements sur la période de 10 semaines, soit ils étaient randomisés pour recevoir 45 à 68 U/kg tous les cinq jours ou 68 U/kg tous les sept jours pour ceux présentant un saignement ou moins durant la période d'observation.

Le critère de jugement principal d'efficacité est celui habituellement retenu dans les études de l'hémophilie, à savoir le taux annualisé de saignements. Près de 62 % des patients ont rapporté au moins un saignement intercurrent sous prophylaxie. Aucun épisode n'a été rapporté chez 15 % des patients ayant deux injections par semaine, chez 44 % des patients qui avaient une injection tous les cinq jours, et aucun saignement pour 37 % des patients du groupe recevant une injection tous les sept jours.

Le taux annualisé d'hémorragie médian sous prophylaxie était de 4,11 dans le groupe recevant deux injections par semaine, de 1,93 dans celui recevant une injection tous les cinq jours, et de 3,85 dans le groupe recevant une injection tous les sept jours.

Dans le groupe traité à la demande, un total de 386 épisodes hémorragiques a été traité par GIVI. L'efficacité hémostatique a été considérée comme excellente ou bonne pour 65 % des cas, modéré dans 29 % des cas et faible pour 4,1 % des cas.

L'efficacité de JIVI a, par ailleurs, été évaluée au cours de 20 interventions chirurgicales majeures. Le contrôle hémostatique en cours de chirurgie a été jugé bon ou excellent pour tous les cas. L'efficacité en période postopératoire a été considérée comme modérée dans trois cas, bonne dans cinq cas et excellente dans huit cas.

Sur le profil de tolérance, il est notamment documenté par l'étude PROTECT et son étude d'extension avec une durée médiane de suivi et donc d'exposition de 34 ans, d'après le rapport intermédiaire qu'a fourni le laboratoire.

Le profil de tolérance de JIVI est apparu assez similaire à ce qui était attendu pour un facteur VIII. Néanmoins, il y a eu un risque identifié avec le nouveau produit, une perte d'efficacité liée à une réponse immunitaire dirigée contre le peg qui s'accompagnait d'une réaction d'hypersensibilité chez certains patients. En effet, ce risque a été identifié au cours des études de phase III. Il s'agit d'un risque spécifique de perte d'efficacité associée au développement d'anticorps neutralisants, il s'agissait d'IgM antipeg. À ce jour, JIVI est le seul concentré de facteur pégylé pour lequel ce risque a été identifié et donc mentionné dans le PGR. Ce risque concernerait essentiellement les jeunes enfants. Dans la population d'AMM, un seul cas a été rapporté de perte d'efficacité liée à un développement d'anticorps antipeg. Ce risque a surtout été élevé dans l'étude chez les enfants de moins de 12 ans, puisque 10 des 44 enfants, 23 % des enfants de moins de six ans avaient dû arrêter le traitement en raison de la perte d'efficacité liée à la réponse immunitaire au peg (ce n'est pas la population d'AMM).

D'après le RCP, ce risque pourrait être lié à une évolution de l'immunité au fil du développement. Bien qu'il soit difficile de définir un seuil d'âge précis à partir duquel ce risque change, il sent que ce phénomène survienne de façon prédominante chez les jeunes enfants atteints d'hémophilie. Aucune réactivité croisée entre les anticorps antipeg et les autres produits à base de facteur VIII non modifié n'a été observée. Les enfants chez qui c'est arrivé et l'adulte ont pu être traités par leur ancien facteur VIII. Aucun facteur déclenchant ou prédictif de la réponse immunitaire au peg n'a pu être identifié.

Sur le risque potentiel lié à une accumulation de peg sur le long terme, sujet de discussion sur des dossiers similaires, il a été pour JIVI ajouté comme risque potentiel identifié dans le PGR comme pour les autres produits pégylés. S'agissant de JIVI, bien que le laboratoire n'ait pas déposé de demande d'AMM dans la population des moins de 12 ans, le rapport d'évaluation européen mentionne que de façon similaire, ce risque ne peut être totalement exclu avec ce nouveau facteur VIII. L'AMM de JIVI est soumise, comme pour les autres produits, à l'obligation

de mettre en place une étude observationnelle au long cours, avec des résultats attendus dans 10 ans, pour documenter le risque.

Quelques détails à mentionner, vu que cela a été discuté tout à l'heure. S'agissant des données précliniques, des études à court terme ont été menées jusqu'à quatre semaines ainsi qu'une étude jusqu'à six mois chez l'animal. Là, aucun signe d'accumulation de peg n'a été observé.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci [REDACTED]. Avez-vous des questions sur le dossier ?

M. le D^r KOUZAN.- Dans le développement des médicaments, je ne me souviens plus la durée de la toxicité préclinique nécessaire pour une exposition au long cours. Dans le dossier de ce matin, quatre semaines, c'était trop court. Six mois, c'est mieux, mais est-ce suffisant ?

[REDACTED], **pour la HAS.**- Je n'ai pas d'élément sur ce qui est demandé. L'YNOVI a eu l'AMM sur des données à quatre semaines. Là, il y a six mois. Dans les discussions à l'EMA, si on se base sur l'EPAR, il y a toujours l'élément qui dit qu'on n'a pas de données à plus long cours. À voir. Je ne peux pas dire néanmoins quel est le minimum requis, en toxicologie.

M. le D^r KOUZAN.- En pharmacologie traditionnelle, je me rappelle de toxicité de 12 mois et d'études de cancérogenèse de trois ans. Il est possible dans le développement thérapeutique d'avoir des toxicités précliniques de longue durée, même si l'étude de trois ans arrive souvent après l'AMM.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Au moment de l'AMM, il n'y a pas eu plus que ce que l'on a là.

M. Le P^r GUILLOT.- Bis repetita placent.

Il y a deux choses un peu différentes dans ce dossier : d'une part le poids moléculaire du peg qui est 60. C'est un gros poids moléculaire.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est deux fois 30. C'est à deux têtes.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Tout à fait.

M. Le P^r GUILLOT.- En tout cas, c'est plus que 20.

Deuxièmement, ce sont les anticorps, chez les petits. Les anticorps antipeg ont certes été décrits chez les enfants de moins de 12 ans. On peut se demander si à long terme, ils ne vont pas arriver chez les personnes plus âgées avec une perte d'efficacité à cause de l'anticorps antipeg. C'est un peu problématique.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Ce sont des anticorps neutralisants. C'était discuté dans l'EPAR. Ce qu'a déjà présenté à plusieurs reprises l'experte qui vient habituellement, c'est qu'un des risques majeurs chez les patients hémophiles, c'est de développer des anticorps neutralisants antifacteurs VIII. Il est précisé dans le rapport que chez les patients de moins de 12 ans, il existe ce risque, identifié, qui s'ajoute, d'immunité antipeg. La conclusion était qu'une bonne part des

patients jeunes ne pourraient pas être traités avec ce produit. De fait, même si le laboratoire n'a pas demandé l'AMM chez les moins de 12 ans, dans le rapport de l'EMA, il est mentionné que, liés à ces risques qui se cumulent, il n'est pas recommandé d'utiliser le produit chez les moins de 12 ans.

M. le D^r LENGLINÉ.- Savons-nous si l'immunité antipeg est croisée avec les autres ?

██████████, pour la HAS.- Sur les données qu'ils ont, ils ne savent pas dire. À partir des données disponibles, il n'y aurait pas de réaction croisée, du moins avec facteurs non modifiés. Pour les autres, je n'ai pas trouvé d'élément dans les rapports. En complément, de fait, il n'y a eu qu'un cas de développement d'anticorps antipeg dans la population d'AMM. C'était chez un patient adulte et c'était accompagné d'une réaction d'hypersensibilité.

M. le P^r NIAUDET.- Est-ce que cela diminue la demi-vie ou est-ce neutralisant ? Comment est-ce testé ?

Par ailleurs, quels sont les tests utilisés pour voir qu'il y a une absence d'accumulation ?

██████████, pour la HAS.- Pour la première question...

M. le P^r NIAUDET.- Est-ce une diminution de la demi-vie ou est-ce neutralisant ?

██████████, pour la HAS.- Ce sont des anticorps neutralisants.

M. le P^r NIAUDET.- Comment le démontrent-ils ?

██████████, pour la HAS.- Je pense qu'il y a des tests biochimiques. Je ne peux pas entrer dans le détail. Tous les praticiens sont alertés. Quand vous donnez des doses habituelles de facteur VIII qui fonctionnaient jusqu'à maintenant et que le patient se remet à saigner ou que les taux chutent, ils cherchent s'il n'y a pas des anticorps qui ont été développés.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai cru comprendre qu'il n'y a pas de relation dose effet quand nous regardons l'incidence des taux annualisés en fonction des groupes.

██████████, pour la HAS.- C'est assez difficile de le dire. En l'occurrence, dans l'étude, trois schémas prophylactiques ont été évalués. Il n'y a que les schémas entre une injection tous les cinq jours et une injection tous les sept jours où les patients étaient randomisés. Nous pouvons présenter que ce sont des patients comparables, mais toujours sur de faibles effectifs. Cela reste compliqué. Là, de fait, cela a orienté le RCP à recommander une injection toutes les cinq semaines. De manière numérique, il était observé davantage de saignements dans le groupe de patients qui était traité à une injection tous les sept jours. Savoir s'il y a un effet dose, il n'y a rien dans ce sens dans le dossier.

M^{me} le D^r DEGOS.- Une réponse de Patrick n'a pas eu de réponse. Tu peux la reformuler ?

M. le P^r NIAUDET.- Quels sont les tests utilisés pour démontrer qu'il n'y a pas d'accumulation de peg ?

[REDACTED], pour la HAS.- Je ne pourrais pas répondre de manière...

M. le P^r NIAUDET.- Je ne pense pas qu'ils aillent voir les plexus choroïdes.

[REDACTED], pour la HAS.- En fait, si. Ce sont des animaux. C'est de la toxicologie animale.

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous êtes renseignés. Nous allons pouvoir voter. La firme demande SMR important et ASMR V.

Michel a une question.

M. le P^r CLANET.- Nous avons vu un médicament comme celui-là tout à l'heure en audition. Avons-nous des raisons de le considérer comme différent d'ADYNOVI ? Dans ce qui a été présenté, est le fait que le peg ne soit pas le même ? Y a-t-il des différences dans la façon dont le dossier a été évalué, développé ?

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est au vote de répondre.

M. le P^r CLANET.- Avant le vote, c'est une question qui me paraît importante.

M. le D^r KOUZAN.- Je comprends que la durée de la toxicité préclinique était de six mois, alors que dans le dossier de ce matin, c'était quatre semaines.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il y a des anticorps, et il n'y en avait pas dans l'autre.

La firme demande SMR important et ASMR V. Qui est pour SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : 18 voix

Abstention : 2

