



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 janvier 2020

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. WAYLIVRA – Inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent participer à cet examen et au vote.

(L'expert, Vinciane Rebours, entre en séance.)

M^{me} DEGOS, Présidente.- Pendant que Vinciane Rebours s'installe, nous voyons WAYLIVRA en complément d'un régime diététique chez les patients adultes atteints du syndrome d'hyperchylomicronémie familial génétiquement confirmé et à risque élevé de pancréatite, chez qui la réponse au régime alimentaire et au traitement visant à réduire les triglycérides a été insuffisante. Nous avons demandé à Vinciane Rebours, responsable du centre national des hyperchylomicronémies de rapporter ce dossier.

À vous.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Nous auditionnons le Professeur Vinciane Rebours dans le cadre de la dérogation permise par la charte de l'expertise sanitaire, puisque le professeur a un lien avec le laboratoire, mais compte tenu de la rareté de la maladie, il est possible de l'auditionner aujourd'hui.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Vinciane, à toi. Merci de venir nous éclairer sur cette maladie hyper rare mais que tu connais très bien.

M^{me} le P^r REBOURS.- Je suis pancréatologue et non pas lipidologue. C'est pourquoi le laboratoire a fait appel à moi pour mon expertise sur le rôle entre pancréas et hypertriglycémie ainsi que les différents lipidologues qui, eux, prennent en charge le type de patients. C'est pourquoi je suis amenée à voir ces maladies assez rares.

Comme disait M^{me} Degos, en fait, je suis responsable du centre de référence pour les maladies rares du pancréas, du centre coordinateur (je le gère) des centres de compétence en France. Par ce biais, la maladie est inscrite puisque les patients font très souvent des pancréatites.

Voilà pour mettre le cadre.

Brièvement, puisque j'ai écrit un petit rapport que je vous ai envoyé en début de semaine, c'était le risque de pancréatite et d'hypertriglycémie dans cette maladie. La maladie familiale est l'hyperchylomicronémie. C'est une forme très rare d'hypertriglycémie. Elles sont liées à une insuffisance de la protéine lipase. C'est une personne pour un million. Cela représente très très peu de personnes. C'est de transmission autosomique. Nous allons voir comment. Ce sont les formes primaires, monogéniques des hypertriglycémies.

Je vous ai mis ici ce que l'on dit comme étant FCS, hyperchylomicronémie. Ce sont des mutations homozygotes de la LPL (lipoprotéine lipase). Il peut y avoir plusieurs mutations de gène qui sont des cofacteurs qui entrent dans le mécanisme et l'action de la lipoprotéine lipase.

Je fais fi des différents gènes et mutations. Tout cela est très rare, cela représente moins de 1 % des hypertriglycéridémies.

Les FCS vont avoir des pancréatites aiguës. Il y a des formes polygéniques, les MCS, qui sont des anomalies mutationnelles de susceptibilité associées à d'autres facteurs de risque (diabète, prise médicamenteuse, etc.) favorisant l'hypertriglycérémie. Ils peuvent faire des pancréatites aiguës mais beaucoup moins fréquemment.

Pour faire le diagnostic, c'est l'hypertriglycérémie à plus de 10 g sur deux fois. Ils auront des anomalies cutanées avec ces formes éruptives, des anomalies rétinienues, mais surtout ils vont faire des pancréatites aiguës. Un score a été décrit et publié l'année dernière dans *Atherosclerosis* en 2018 pour guider les praticiens pour faire le diagnostic de FCS et demander le test génétique. Je l'ai mis ici. Il est disponible. Il y a : pas d'autres causes d'hypertriglycérémie, le fait d'avoir une histoire de pancréatite aiguë. Nous ajoutons des scores et des points. Si vous avez un score supérieur à 10, il est vraisemblable d'être en face d'un patient FCS. Il est recommandé une analyse génétique. Il y a peu de laboratoires génétiques qui font ces tests en France. Le grand spécialiste est Philippe Moulin, à Lyon, endocrinologue qui fait énormément de génétique.

J'ai mis pourquoi cela donne des pancréatites d'avoir une hypertriglycérémie. Il y a deux mécanismes. Il y a un premier mécanisme où il y a une toxicité directe sur la cellule acinaire, cellule princeps du pancréas du tissu exocrine. Il y a une production d'acides gras libres qui ont une toxicité directe sur la cellule acinaire, activant les cellules étoilées et créant de l'inflammation dans le parenchyme pancréatique, une inflammation chronique qui peut déclencher des pancréatites aiguës, puis il y a une activité prématurée des enzymes pancréatiques lysosomiales, intracytoplasmiques alors que normalement elles sont activées au niveau du duodéal.

Autre mécanisme, quand vous avez plus de 10 g de triglycérides dans le sang, vous avez des chylomicrons dans le sang. Ce sont de très grosses molécules qui font plus de 500 microns en taille. Elles vont faire des microthromboses au niveau vasculaire. Cela explique que vous aurez des phénomènes ischémiques dans le pancréas. On bouche les micro-artères pancréatiques. C'est pourquoi les pancréatites sont graves et nécrosantes.

J'ai mis ici que quand on compare aux autres causes de pancréatite aiguë (alcool, calcul, autre cause), ce sont généralement les plus sévères, celles liées aux hypertriglycérémies. Dans près de 20 % des cas, elles sont nécrosantes, sévères avec défaillance d'organe. Il y a ce phénomène ischémique très fréquent lié à la présence des chylomicrons.

Autre chose importante pour discuter du dossier, la gravité des pancréatites aiguës est liée au taux de triglycérides dans le sang, car le niveau de chylomicrons dépend de ce taux de triglycérides. S'il y a des taux supérieurs à 5 g de triglycéride dans le sang, ce qui n'est pas énorme, sachant que les patients voguent au-dessus de 10 g... Sachez que quand on est au-delà de 5 g, le risque de faire une pancréatite est de plus de 8,7 par rapport à une population en général. C'est sur une grande étude de cohorte danoise comme savent faire nos amis du nord de l'Europe.

D'autres études montrent que quand il y a des hypertriglycéridémie sévères, toutes causes confondues, nous avons un risque de plus de 5 % de faire des pancréatites aiguës.

Quand on a eu un antécédent de pancréatite aiguë sur l'hypertriglycéridémie, c'est un facteur de risque d'en refaire. Nous avons une « susceptibilité du pancréas » plus important à l'hypertriglycéridémie. Nous n'avons pas tous la même réponse à l'hypertriglycéridémie.

Autre chose, en cas d'hypertriglycéridémie au-delà de 10 g, les pancréatites sont plus graves avec plus de défaillances d'organes, le besoin de soins intensifs dans deux tiers des cas et un plus haut taux de mortalité (parfois plus de 10 % dans certaines études). C'est lié à la nécrose pancréatique très présente, un cas sur deux. La nécrose, cela s'infecte, c'est le principal risque. C'est lié à la mortalité de ces pancréatites. Les patients font des pancréatites plus fréquemment. Elles sont plus sévères que dans les autres causes de pancréatite. Quand nous avons déjà fait une pancréatite sur hypertriglycéridémie, nous sommes plus à risque d'en refaire. Il faut retenir cela des différentes études dont je vous ai parlé dans le rapport que vous m'avez demandé.

C'est exactement la même chose. La gravité de la pancréatite augmente avec le taux de triglycérides dans le sang.

Enfin, c'est une méta-analyse qui reprend toutes les données que j'ai dites. Les hypertriglycéridémies sur pancréatites sont plus mortelles, plus sévères avec plus de défaillance d'organe.

La spécificité pour ces patients, c'est qu'en cas d'hypertriglycéridémie d'origine génétique, il n'y a pas de traitement actuellement. Les fibrates n'ont aucun effet, ne sont pas prescrits. Nous pouvons juste proposer au patient un régime strict de moins de 10 g de lipides par jour. Je ne sais pas si vous savez ce que cela représente, mais c'est juste impossible à tenir. C'est ne manger que des fruits et légumes et rien d'autre.

M^{me} DEGOS, Présidente. - C'est le régime végétarien.

M^{me} le P^r REBOURS. - Sans huile !

Quand c'est d'émulsion chez les enfants. Quand vous avez des adolescents à qui tu dis : « tu ne manges rien », c'est impossible à tenir en discutant avec les parents. La possibilité est de leur donner des triglycérides à chaînes moyennes. Les fibrates n'ont pas d'efficacité. Et les patients de toute manière au-delà de 10 g, même en faisant très très attention. Ils n'ont pas de vie sociale. Ils ne peuvent pas manger en restauration collective, les enfants ne vont pas à la cantine. Ce n'est pas possible.

J'ai remis les études montrées par le laboratoire. Je n'y ai pas participé. Je n'ai pas de conflit d'intérêts sur le fait d'avoir participé à des études publiées. Je vous montre ce qu'ils ont fait. Sur l'étude APPROACH (la dernière), ils ont pris des patients FCS qu'ils ont randomisés et traités par la spécialité WAYLIVRA (ou volanesorsen). Le critère principal était de regarder le taux de triglycérides. Nous sommes d'accord. Ils ont montré qu'ils diminuaient le taux de triglycéride des patients traités versus placebo. Ils l'ont montré sur un an de traitement.

Sur les objectifs secondaires, ils ont regardé les pancréatites aiguës chez ces patients. Nous constatons que les patients qui étaient traités pendant cette année de traitement n'ont pas eu de pancréatite aiguë versus des pancréatites chez les patients sous placebo. Ce n'était bien sûr pas l'objectif principal, mais c'est une donnée très intéressante pour nous.

Je vous ai mixé l'étude APPROACH, pour les patients FCS et l'étude COMPAS faite initialement non pas spécifiquement pour les patients FCS mais des patients avec hypertriglycéridémie. Quand nous regardons tous les événements de pancréatite aiguë, les patients sous placebo en faisaient alors que pour ceux sous volanesorsen, il n'y en a eu qu'un sur les patients traités. Ce n'était pas l'objectif principal.

J'ai mis ici une étude dont je suis coauteur, qui est en cours d'être publiée. C'est l'étude ESTHYM avec mes collègues lipidologues qui travaillent beaucoup sur cette maladie. Nous avons regardé les données de la base SNIIRAM pour voir le patient FCS et ce que cela donnait d'un point de vue santé. Il y a eu 30 patients FCS diagnostiqués retrouvés par chaînage dans la base SNIIRAM. Chez ces patients, nous voyons que la prise en charge et l'apparition des complications sur un suivi médian de neuf ans, l'âge moyen était plus bas chez les patients FCS, puisque c'est un diagnostic plus précoce, car ils font plus de complications.

Un patient sur deux a fait des pancréatites aiguës. Ces patients sont plus hospitalisés, plus longtemps que les patients MCS, qui sont des formes polygéniques avec d'autres causes associées d'hypertriglycéridémie. C'était une donnée importante. Cela nous a permis de retrouver dans la base le nombre éventuel de patients diagnostiqués en France et suivis pour une FCS, autour de 30.

L'autre étude était une étude non publiée, mais qui a été présentée en poster. C'est l'étude In-Focus. C'est une enquête de qualité de vie faite par questionnaire auprès des patients FCS. Il y avait 23 patients FCS. Il y en avait aussi des MCS, que je me suis focalisée sur les FCS. Ils racontent que les symptômes qui prédominent, c'est la fatigue, les douleurs abdominales, les troubles de l'humeur, les ballonnements. Ils ont des IMC plus bas que la moyenne, puisqu'ils ne mangent rien. Ils ont des antécédents de pancréatite aiguë (presque deux tiers des patients), et surtout, ils se plaignent en permanence de douleur abdominale.

Je fais un point. Quand on parle de pancréatite aiguë, c'est un diagnostic très précis : c'est avoir des douleurs typiques une élévation de lipasémie. Cependant, nous pouvons avoir en permanence une inflammation chronique du pancréas et des douleurs pancréatiques sans aucune « pancréatite aiguë avérée », théorique. Nous pouvons avoir une lipasémie qui fluctue à un, deux ou trois fois la normale et des douleurs chroniques puisqu'il y a des inflammations chroniques et que le taux est en permanence à 10 g de triglycéride dans le sang. Ce n'est pas pour autant que l'on fait une pancréatite aiguë. Ce sont des patients ayant des phénomènes chroniques permanents du fait du taux élevé permanent de l'hypertriglycéridémie. Les patients décrivent très bien qu'ils ont mal au ventre en permanence. Ils disent « mal au ventre », mais ce sont des douleurs pancréatiques en permanence. Ce n'est pas le phénomène aigu où ils sont pliés en deux avec de la morphine. Mais il y a un fond douloureux pancréatique. Ce qui altère leur qualité de vie au quotidien, ce sont ces douleurs abdominales liées au taux d'hypertriglycéridémie. Ces douleurs sont liées à l'inflammation pancréatique.

Ils disent que le respect du régime très restrictif est difficile à tenir. Cela les empêche de mener une vie normale. C'est un fardeau sur la qualité de vie. Ils se sentent isolés et pas très compris de leur proche ou leur entourage.

J'ai remis dans le rapport la population cible éventuelle. J'en ai rediscuté avec mes collègues lipidologues. Je les ai interrogés avant de remplir cela. Ils sont en première ligne. Ils évaluent entre 60 à 100 personnes possiblement FCS en France. Sachant que 50 % font des pancréatites aiguës, pour moi, la population éligible serait autour de 30 personnes en France pour le produit. Je mets tout cela au conditionnel.

Les critères de traitement proposés, quand nous en discutons avec les collègues, c'est de confirmer génétiquement la maladie pour qu'il n'y ait pas de débordement sur d'éventuelles prescriptions de ce produit, ayant quand même des contraintes. Soit c'est génétiquement confirmé, soit nous allons doser l'activité de la protéine lipase qui est normalement inférieure à 1 %. C'est un autre critère de la FCS. C'est soit l'un soit l'autre. Il faut un épisode de pancréatite aiguë. Si nous en avons fait un, nous sommes à fort risque d'en refaire. Je pense qu'il est vraiment important de ne pas donner ce type de traitement pour des patients simplement en préventif, en prévention primaire, mais plutôt en prévention secondaire.

Il faut bien sûr que ce soit des formes primaires d'hypertriglycémie. Je pense qu'il est raisonnable de proposer ce type de traitement après avis d'expert et accord d'une RCP.

J'ai mis ici les lipidologues qui n'ont pas de centre de référence. Ils ont fait appel à moi (c'est pourquoi je suis entrée dans leur groupe de réflexion) quand ils ont vu mon centre de référence pour les maladies rares du pancréas. Par ce biais, nous avons créé une RCP pour que tous les lipidologues qui se posent des questions dans la prise en charge de ces maladies rares puissent faire la demande d'une RCP. Nous avons monté cette RCP depuis début 2019. Elle est mensuelle. C'est en fonction des demandes. Ils vont sur le site PaRaDis (Pancreatic Rare Diseases). Ils font une demande en ligne que nous avons standardisée. Nous avons une RCP. Nous sommes moins de 10. Il y a les lipidologues de Paris, de Nantes et de Marseille ; deux généticiens lyonnais ; un cardiologue toulousain ; moi pour le pancréas ou une de mes collègues si je ne suis pas là. Puis nous avons des diététiciens qui participent. Nous discutons des demandes éventuelles de prise en charge de ces patients avec ce type de traitement.

Nous avons eu plusieurs demandes, parfois que l'on ne trouvait pas du tout avérées et que l'on a rejetées. Parfois, nous avons dit que cela nous semblait justifié de proposer le traitement. J'ai interrogé mes collègues lipidologues. Actuellement, sept patients sont traités en France par ce produit. Ceux qui sont suivis pour l'instant n'ont pas fait de pancréatite aiguë.

Un patient a arrêté le traitement. Il était dans un essai le temps que le traitement soit de nouveau disponible. Pendant l'arrêt, il a refait des épisodes avant de pouvoir reprendre le traitement. Ce sont des expériences sur de tout petits nombres de patients. Je livre de façon brute les données pour les patients actuellement traités.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Merci beaucoup Vinciane. Nous allons procéder à la discussion.

Dans la définition de la maladie, pour 30 patients, pourquoi ne pas faire un test génétique à tout le monde ? Je ne comprends pas pourquoi vous vous contentez quelquefois des dosages biologiques, alors que le test génétique pourrait être pratiqué sans difficulté pour 30 patients en France.

M^{me} le P^r REBOURS.- Il est fait pour les 30 patients. Le problème, c'est que ce n'est pas très fréquent ni très connu. C'est pour guider ceux qui devraient aller vers des analyses génétiques quand on trouve une hypertriglycéridémie. Mais les 30 patients ont leur test génétique.

Puis il y a des formes polygéniques avec des choses confondantes et d'autres facteurs associés à l'hypertriglycéridémie. Pour certains, il faudrait faire les tests génétiques. Mais les 30, c'est fait. Bien sûr.

M^{me} DEGOS, Présidente.- En fait, les dosages biologiques guident vers le test génétique ; c'est bien cela ?

M^{me} le P^r REBOURS.- Il y a les hypertriglycéridémies. Le seul dosage biologique que vous pouvez faire après, c'est celui de l'activité de la lipoprotéine lipase. Si elle est inférieure à 1 %, vous signez le diagnostic de FCS.

M^{me} DEGOS, Présidente.- En l'absence de test génétique.

M^{me} le P^r REBOURS.- Oui, c'est soit l'un soit l'autre.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Vous n'exigez pas les deux ?

M^{me} le P^r REBOURS.- Non, avec le test génétique, quand il y a une mutation sur un des gènes majeurs homozygotes, nous pouvons clairement signer le déficit enzymatique de l'activité. Par contre, parfois, il y a des formes polygéniques, qui seraient plutôt « comme de la MCS », mais sévères. Nous nous disons que c'est bizarre. Il y a une pénétrance importante et quelque chose exponentielle de tous ces gènes de susceptibilité. Stricto sensu, nous ne pouvons pas dire : FCS. Pour prouver le diagnostic et dire qu'il y a une pénétrance importante de ces mutations, nous faisons le dosage de façon surajoutée de la lipoprotéine lipase pour le prouver. Si elle est bien inférieure à 20 %, nous affirmons le diagnostic.

M. le P^r DAUBERT.- Avant de rapporter, je voulais dire que j'ai été heureux que M^{me} Rebours ait explicité le risque pancréatite de ces hypertriglycéridémies familiales et génétiques. Elles sont quand même rares, très particulières et très différentes des hypertriglycéridémies multifactorielles qui surviennent plutôt chez l'homme, chez des patients significativement plus âgés et ayant surtout de multiples comorbidités (diabète, éthylisme, maladie cardiovasculaire). Ce sont deux cas de pathologies tout à fait différents.

Vous avez montré que les patients dans les formes familiales étaient exposés à un risque significatif de pancréatite aiguë. Dans le registre ESTHYM, sachant que cela ne porte que sur 30 patients, il y a un risque de 50 % à 10 ans. C'est une information importante. On ne la retrouvait pas dans la littérature jusqu'à présent. La littérature est pauvre et extrêmement hétérogène.

En revanche, je n'ai pas compris le risque pancréatique dans les formes familiales en termes d'âge de survenue. Est-ce très précoce ? Est-ce différé dans la vie ? Ce n'est pas pareil.

En termes de risque de récurrence, il y a une petite estimation dans ESTHYM mais qui reste très imprécise. Et surtout en termes de gravité, vous nous dites que les pancréatites avec hypertriglycéridémie sont plus graves avec un risque de mortalité plus élevé, mais nous avons le sentiment que le raisonnement porte essentiellement sur les hypertriglycéridémies multifactorielles, et en fait, nous avons très peu de données sur les hypertriglycéridémies familiales. Est-ce qu'il y a des formes mortelles de pancréatite dans les hypertriglycéridémies familiales ? Avec quelle fréquence et avec quel âge d'apparition ?

M^{me} le Pr REBOURS. - Ce sont de vraies questions. Il est très difficile d'y répondre. Comme vous l'avez souligné, il y a peu de cas. Les données que nous avons sur l'histoire naturelle des pancréatites sur hypertriglycéridémies, c'est surtout toutes les causes d'hypertriglycéridémie. Nous sommes d'accord. Spécifiquement des études de pancréatite aiguë sur hypertriglycéridémie dans ce cadre de FCS, il n'y a pas de parler juste pour cela. Nous sommes bien d'accord également.

Pour les formes mortelles ou très compliquées de pancréatite aiguë dans le cadre familial, je peux confirmer, pour en avoir pris en charge, de façon exceptionnelle puisque c'est rare, que cela existe.

Après, sur le risque de récurrence, il faut comprendre que toute personne ayant une hypertriglycéridémie, tout le monde ne fait pas une pancréatite aiguë. On a une susceptibilité qui est propre (« pancréatite ») à cette hypertriglycéridémie. Par contre, si nous avons déjà fait une pancréatite aiguë, le risque d'en refaire est très important.

Si vous demandez l'explication de cette hypersensibilité ou non à l'hypertriglycéridémie, il y a quelques travaux faits. Il y a d'autres facteurs de susceptibilité pancréatite : de gènes liés. Quand il y a des variantes, le pancréas est plus sensible. On ne recherche pas de manière systématique, mais on sait que ce sont des patients qui vont être plus sensibles. Tout simplement aussi, il y a le fait de fumer.

On peut dire que si quelqu'un a déjà fait une pancréatite aiguë, cette personne sera plus à risque de pancréatite aiguë et d'en refaire.

Pour ce qui est de la mortalité de ces patients, après, dans le cadre spécifique des formes familiales, avoir un chiffre précis, je ne peux pas le donner.

M. le Dr BLONDON. - J'aurais aimé revenir sur votre interprétation des résultats de l'étude APPROACH. Vous nous avez montré les résultats à trois mois, mais les résultats à 12 mois semblent démontrer que le bénéfice ne se maintient pas dans le temps. À 12 mois, l'hypertriglycéridémie moyenne repasse un seuil qui paraît élevé, 12 g/l. À votre avis, à ce seuil, les patients étaient « protégés » des risques ou étions-nous de nouveau dans une zone à risque ?

Comment expliquer alors qu'il y a un bénéfice important, initialement au moins, sur l'hypertriglycéridémie, qu'il n'y a pas de bénéfice constaté sur les douleurs abdominales et sur les paramètres cliniques ?

M^{me} le P^r REBOURS.- C'est difficile de répondre. Pour le seuil en dessous duquel on essaie de descendre, c'est 10 g généralement. Nous essayons d'être en deçà de 10 g pour avoir un effet protecteur. C'est très théorique, mais c'est ce seuil que nous essayons d'avoir.

Sur l'effet qui semble s'amenuiser au cours du temps, cela a effectivement été montré dans l'étude APPROACH. Moi, je n'ai pas d'avis sur la question. Je reste gastro-entérologue. Je ne peux pas expliquer ce phénomène d'épuisement.

Si l'objectif du traitement, c'est de limiter les pancréatites aiguës, puisque c'est parmi les principaux symptômes les plus importants et les plus éventuellement sévères, il faut que l'objectif soit clairement d'être en dessous de 10 g. S'il y a un échappement lié au traitement, à un moment dans la maladie, qui fait que le taux doit augmenter de façon importante, nous devons nous poser la question du bénéfice et d'arrêter du traitement. Cela me semble correct de penser comme cela.

M. le P^r CLANET.- Je peux donner la réponse. J'en ai discuté avec François Gueyffier. Il faut regarder l'article du *New England journal of medicine*. Au bout d'un an traitement, il n'y a plus que six patients avec la dose complète du médicament. Pour des problèmes de tolérance, la majorité des patients ont arrêté ou diminué. Si nous regardons ceux qui ont gardé la dose complète, 300 mg, ils restent au même taux, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'échappement de l'efficacité. Par contre, la tolérance fait que la majorité des patients diminue le traitement. C'est un effet population.

M. le P^r GUILLOT.- Dans la Commission, nous ne sommes pas très friands des paramètres biologiques comme critères principaux de jugement, sauf s'il est bien démontré qu'ils sont parfaitement prédictifs d'une situation clinique antérieure.

En vous écoutant, nous avons l'impression que le taux de triglycéride est assez prédictif du risque de pancréatite et de l'incidence et de la gravité des pancréatites. On est assez surpris, car dans l'étude, sur le critère douleur et derrière sur le critère pancréatite, cela ne sort pas et que le nombre de pancréatites est très faible alors que des patients ont déjà des pancréatites dans les critères d'inclusion et sont a priori plus à risque d'en faire.

Comment expliquez-vous ce que je lis comme une discordance entre des gens à très haut risque de faire des pancréatites et le nombre de pancréatites très faible dans l'étude ?

M^{me} le P^r REBOURS.- Parce que le suivi n'est pas très long non plus. Les patients ne font pas des pancréatites tous les mois ou tous les deux mois. Cela s'explique comme cela. Ils en font tous les ans, tous les deux ans. Cela s'explique comme cela pour moi, clairement.

[REDACTED] pour la HAS.- Je précise que dans les critères d'inclusion, il y avait 30 % des patients qui n'avaient pas eu d'antécédents de pancréatite. Ils n'avaient pas assez de patients avec antécédents.

M. le D^r ROSENHEIM.- J'étais préoccupé aussi par cet échappement.

D'abord, merci pour votre exposé. Je voulais remarquer que dans une maladie rare avec 30 patients, on peut faire un essai de phase III versus placebo et également que vous avez pu exploiter les données du SNIIRAM. Cela montre que l'on peut également le faire.

Du point de vue régime, est-ce que les gens continuent à être soumis à un régime avec ce traitement ? Et les aphérèses dont vous n'avez pas parlé, j'imagine qu'elles ne sont pas non plus indiquées.

M^{me} le P^r REBOURS.- Les patients une fois traités, il n'est pas question d'aller chez Mac... Ils gardent un régime assez strict sans lipides. Après, il faut être en deçà 10 g, c'est impossible et intenable. Là, c'est juste reprendre un semblant de vie « proche de la norme » tout en limitant assez drastiquement l'ingestion de lipides. C'est en association à un régime sans lipides, pas strict, à moins de 10 g, mais sans lipides.

Les aphérèses : la difficulté, c'est que les chylomicrons, la durée de vie, c'est une heure. Chez des patients à des taux, extrêmement douloureuse avec douleurs chroniques, il a été proposé, comme une dialyse pour les insuffisants rénaux, de faire des aphérèses. C'est très bien. Cela fait chuter sur le papier. Cela a été fait dans de rares cas. C'est encore proposé de façon tout à fait exceptionnelle. Quelques heures plus tard, c'est remonté. Nous sommes sur un traitement extrêmement lourd, coûteux, invasif pour une rentabilité...

M^{me} DEGOS, Présidente.- Effet très transitoire.

M^{me} le P^r REBOURS.- Plus que transitoire.

M. le P^r GUEYFFIER.- Merci pour l'exposé intéressant. J'ai été surpris : dans la hiérarchie des critères de jugement, le premier qui arrive, ce sont les douleurs abdominales. Nous sommes très étonnés qu'il n'y ait aucune différence. Ce n'est pas une question de puissance. Il y a le même pourcentage de patients douloureux dans les deux groupes, placebo et WAYLIVRA.

Pouvez-vous nous éclairer sur l'absence totale de différence qui a priori est assez inquiétante pour l'intérêt pour les patients, en termes de vécu, au-delà du fait d'avoir une pancréatite qui est assez plausible mais encore mal documentée ?

M^{me} le P^r REBOURS.- C'est une façon que j'ai de l'interpréter, bien évidemment. Comme je vous l'ai raconté, du fait d'avoir des taux de triglycérides en plateau depuis tout petit, il y a une inflammation dans le pancréas, avec parfois des pics aigus qui provoquent la pancréatite avec la cascade inflammatoire. Ces patients ont en permanence des taux élevés de triglycéride et une inflammation chronique dans le pancréas. Quand on vient de faire une pancréatite aiguë guérie, vous pouvez garder en permanence une douleur qui persiste parce que le pancréas reste inflammatoire de façon chronique, car il a souffert pendant des années. Ce n'est pas parce que, d'un coup, pendant quelques semaines, vous baissez le taux de triglycéride, vous allez peut-être diminuer les phénomènes aigus qui se surajoutent, mais le fond et l'inflammation chronique qui était là depuis des années, vous pouvez garder des douleurs chroniques. C'est très connu dans les pancréatites aiguës ou chroniques, de n'importe quelle cause, qui explique une partie des symptômes.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Le fait d'inclure 30 % de patients qui n'ont jamais fait de pancréatite, est-ce que tu penses que cela peut influencer sur cette donnée clinique ?

M^{me} le P^r REBOURS.- Oui, je pense.

M. le D^r LENGLINÉ.- Bonjour et merci pour votre exposé et votre rapport.

Sur les thrombopénies induites par le traitement, est-ce qu'on en connaît le mécanisme ? Ils ont l'air de dire que c'est un mécanisme périphérique, car quelques patients ont eu des examens de moelle normaux, mais ils ont été traités comme des PTI avec un patient qui avait eu des thrombopénies très profondes, qui a reçu des corticoïdes, des immunoglobulines intraveineuses. Est-ce pertinent ? Y a-t-il des données permettant de supporter le fait que ces thrombopénies soient d'origine immunologique, sachant qu'il y a en plus un taux discordant entre le niveau de thrombopénie et les quantités de saignements, puisque les oligonucléotides antisens peuvent également interférer avec la cascade de l'hémostase. Cela suggère que c'est en lien avec notamment les saignements qui surviennent au point d'injection. En tout cas, ce n'est pas très bien décrit. Ce sont des événements indésirables qui ont l'air un peu embêtants et qui expliquent peut-être aussi que certains patients arrêtent le traitement, notamment si certains reçoivent de la cortisone, ce qui n'est pas forcément très bon pour les triglycérides.

M^{me} le P^r REBOURS.- Tout à fait. Pour la thrombopénie, le mécanisme ne me semble pas connu de façon claire et précise. Il faudrait demander des précisions au laboratoire, mais il me semble qu'il n'a pas d'explication précise.

Chez les patients ayant des thrombopénies, le traitement est arrêté ou modulé. Chez ces patients, le but n'est bien sûr pas après de les traiter et de leur donner des corticoïdes. Les patients actuellement traités n'ont pas ce type de déconvenue. S'il y a thrombopénie, on diminue le traitement et on ne donne pas de corticoïdes. Mais le mécanisme n'est pas connu.

M. le P^r CLANET.- J'ai un commentaire et une question.

C'est le sujet général des thrombopénies des oligonucléotides antisens. J'avais eu l'occasion de lire un EPAR sur ce sujet pour un autre oligo antisens. Il y avait certaines thrombopénies de nature auto-immune et d'autres thrombopénies sur lesquelles ils n'avaient pas d'explication. Je ne sais pas s'il y a des éléments nouveaux sur ce sujet.

Quel est le mécanisme d'action de ce médicament ? Comment se fait-il qu'en agissant avec un oligonucléotide antisens, qui est supposé diminuer l'activité de l'hypoprotéine lipase, ce traitement a ce mécanisme d'action ?

M^{me} le P^r REBOURS.- La question est difficile. En tant que pancréatologue, je n'ai pas la capacité de répondre sur le mécanisme physiologique du médicament. Je ne veux pas dire de bêtise.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Vous avez dit que pour ce médicament, il faudrait qu'il y ait eu au moins une pancréatite aiguë. Vous le confirmez ?

M^{me} le P^r REBOURS.- Oui. Comme le disait Monsieur, il y a des thrombopénies. Ce médicament demande un suivi strict, avec d'éventuels effets secondaires. Il faut absolument cibler et encadrer ce type de traitement. C'est pourquoi je pense que, quand il y a eu une pancréatique aiguë, ces patients sont à risque d'en refaire. C'est pourquoi je propose d'être le plus rigoureux et le plus clair et de proposer ce type de traitement, quand même assez astreignant, à des populations qui sont plus à risque. Bien sûr, j'ai bien conscience que les données de la littérature sont limitées du fait de la rareté de la maladie. Cette donnée est assez évidente : si nous avons fait des pancréatites aiguës, nous sommes à risque de le refaire.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Vous avez une RCP nationale. Les dossiers des patients sont soumis. Au décours de la RCP, avez-vous un registre qui suit le devenir des patients proposés à la RCP, traités et/ou non traités ?

M^{me} le P^r REBOURS.- C'est dans le cadre du CRMR et c'est en association avec l'Association nationale d'athérosclérose (des lipidologues), la NSFA. C'est un groupe d'experts. Notre RCP est toute nouvelle. Nous l'avons montée l'année dernière. C'est la NSFA qui va faire le suivi. Après, nous demandons aux patients à qui nous avons donné notre avis, un registre va se monter par la NSFA.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Il n'est pas monté, mais sera-t-il fait ?

M^{me} le P^r REBOURS.- Il sera absolument vraiment fait. C'est sûr. Nous créons un lien pour implémenter directement une base sur le site de la NSFA avec les données cliniques nous sont rapportées. Cela nous permet un suivi sur ce que nous racontons, sur la maladie rare. Nous, ce n'est qu'une RCP consultative. Il n'y a pas d'obligation. Nous proposons nos services et les gens disposent.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Il est important de savoir quels sont les dossiers qui vous sont proposés, ce que les gens ont fait avec l'avis, si les patients ont été traités et quel a été le résultat. Sinon, on sera toujours dans le brouillard.

M^{me} le P^r REBOURS.- Tout à fait. C'était le but de l'observatoire, par le biais de la NSFA, sous l'égide de cette société savante.

M^{me} GRANDE pour la HAS.- La Commission peut être amenée à restreindre le remboursement à certains types de patients. Vous avez évoqué un des critères de sélection : objective la maladie de façon génétique et/ou biologique, le fait qu'il y ait un épisode de pancréatite. Vous n'avez pas proposé de critère de triglycéridémie à jeun pour mettre sous traitement. Est-ce volontaire, puisque c'est un critère d'inclusion de l'étude ?

Dans le cadre du suivi mis en place par la RCP, avez-vous pensé à des critères pour arrêter le traitement en cas d'inefficacité, sans parler de problèmes de tolérance ?

M^{me} le P^r REBOURS.- Pour la deuxième question, nous ne nous sommes pas positionnés dans ce sens pour la RCP. On nous pose la question : « Est-ce que vous pensez que le patient est éligible ou pas ? » Nous répondons dessus.

À ce jour, effectivement, nous n'avons pas de données sur la durée de ce type de traitement. Nous n'avons pas du tout d'information.

Nous n'avons pas dit qu'il fallait arrêter le traitement. C'est quelque chose auquel nous pouvons réfléchir avec le groupe d'experts nationaux, pour proposer des guidelines disant : si le patient refait des pancréatites aiguës, nous pouvons arrêter ; si le taux est supérieur à tant, nous pouvons arrêter, etc.

Sur la deuxième question, taux de triglycérides à jeun, dans le questionnaire, nous demandons : sous régime, à combien au maximum le patient monte, à combien au minimum il arrive à descendre s'il est « végétarien sans vinaigrette », etc. Nous essayons d'avoir ces données pour savoir si le patient est compliant, s'il s'est donné tous les efforts et si malgré cela, il a des taux au plafond et fait des pancréatites aiguës. Mais nous n'avons pas fixé de seuil si génétiquement c'est présent et qu'il a fait des pancréatites aiguës. Les dossiers à qui nous avons dit que nous étions plutôt favorables, il n'en a pas eu pas 50, mais deux l'année dernière, ce sont des patients qui faisaient pancréatite sur pancréatite qui en avaient fait cinq à six par an. Ils n'ont plus de vie.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ce critère est embarqué par la notion de RCP.

M^{me} le P^r REBOURS.- Oui. Sur la feuille que nous demandons, vous pouvez aller sur le site. Il y a énormément de critères.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Merci beaucoup, Vinciane. Tu nous as bien éclairés. Nous allons pouvoir discuter de la décision.

Nous pouvons lire la contribution patients.

(L'expert quitte la séance)

M. Le P^r THIERRY.- Je vais être synthétique, car notre experte a déjà décrit le fardeau de la maladie. AFHYMAGE est une association récente qui a réuni les 23 patients qui sont notamment dans le cadre de l'étude In-Focus, donc l'association est associée à l'étude réalisée par la nouvelle société française d'athérosclérose. Il y a un poster qui a été présenté, mais elle n'est pas finalisée et fera l'objet d'une publication dans les prochains mois.

En plus de ce qui a été dit, il faut retenir sur le fardeau de la maladie que 69 % des 23 patients ont des douleurs dans les 12 derniers mois. 60 % des patients qui vivent avec la FCS ont déjà souffert d'une pancréatite aiguë : en moyenne une dizaine de pancréatites aiguës ayant entraîné une hospitalisation au cours de leur vie.

Nous rappelons le fardeau : la fatigue, les douleurs chroniques. Ce qui ressort de la contribution, sur la fréquence des pancréatites, c'est la peur de la prochaine pancréatite qui a un impact considérable sur la mauvaise qualité de cette vie avec une peur de la mort quasiment constante.

Le régime alimentaire est extrêmement difficile à vivre. Les relations avec les thérapeutes sont rendues difficiles en l'absence de solutions thérapeutiques. L'arrivée du médicament a permis de retrouver la foi et d'espérer des traitements dans les années à venir.

Dans les témoignages reçus, qui ne sont pas nombreux, il y a eu sept patients. Je pense qu'il y a eu cinq témoignages. Même si c'est le critère primaire, c'est un critère de substitution, voir une diminution nette du taux de HTG, c'est parlant pour les patients. Et surtout derrière, pour certains patients, c'est absence de pancréatite. Une patiente suivie depuis deux ans et demi, qui a assez bien supporté avec un suivi de la baisse de plaquette, n'a pas présenté de pancréatite.

Pour terminer, l'association voit comme une injustice le fait de ne pas augmenter le nombre de patients traités. Elle trouve que c'est assez violent. « Je n'arrive pas à comprendre comment déontologiquement, en Europe et en France, on peut interdire à un patient de prendre un médicament qui lui sauverait la vie maintenant qu'il existe un moyen. On m'abandonne. » J'imagine que c'est un post-ATU qui n'a pas très bien marché.

Je reviendrai éventuellement à la discussion sur la perception on peut avoir des associations de patients d'un médicament qui a une autorisation de mise sur le marché et dans une commission aussi accepté le passage en ATU.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Jean-Claude Daubert et François Gueyffier ont fait un rapport. Vous pouvez synthétiser.

M. le P^r DAUBERT.- Je ne vais pas détailler mon rapport, car l'expert a presque tout dit. Je me limite à mes conclusions. C'est une pathologie très rare avec un risque probablement précoce et élevé de pancréatite aiguë. Mais toutes les interrogations ne sont pas levées après le rapport de M^{me} Rebours. Concept thérapeutique innovant avec une efficacité biologique démontrée. À ce titre, l'étude APPROACH peut être considérée comme une preuve de concept.

Une efficacité clinique non démontrée dans l'étude contrôlée, phase III, APPROACH, ni sur les douleurs abdominales, ni du fait d'un défaut de puissance sur le risque pancréatique. Enfin, une tolérance qui peut poser problème, notamment en termes de thrombopénie, puisqu'il y a eu 30 % de thrombopénie inférieure. Certes, elles n'ont pas été responsables de complication hémorragique et ont régressé à l'arrêt du traitement. Mais il y a eu 30 % de thrombopénie dans le cadre de cet essai clinique.

C'est un bilan un peu mitigé. Je suis convaincu, au fond de moi-même, que le médicament a un intérêt, mais qu'il arrive un peu trop tôt devant la Commission. Nous aurions aimé le voir avec des preuves cliniques un peu plus solides que celles rapportées aujourd'hui.

M. le P^r GUEYFFIER.- Je n'ai pas grand-chose à ajouter, si ce n'est en termes de perspective. Il y a une pression de la part des patients dans une situation un peu particulière. Méthodologiquement, le dossier ne pose pas énormément de problèmes sur l'efficacité biologique, au moins précoce, mais rapporte des difficultés de tolérance, à la fois sur le point d'injection... Je ne sais pas ça fait interrompre beaucoup de traitement, mais il n'y a pas de tolérance du placebo, mais il y a des problèmes d'injection du produit. Il y a bizarrement une absence d'efficacité sur un critère clinique pertinent qui a fait que nous n'avons pas pu aller plus loin. Même en allant plus loin, dans des critères encore plus bas dans la hiérarchie comme la pancréatite aiguë, il y a un problème de puissance.

Nous avons l'impression que cela devrait pouvoir marcher, que ce n'est pas un médicament si bien toléré, qu'il faudrait surveiller, mais nous n'avons pas la preuve qu'il réduit de façon indiscutable le risque de pancréatite aiguë. Chez les patients qui le tolèrent à bonne dose probablement.

Nous sommes dans une situation au milieu du pont. Nous avons l'impression que, pour certains patients, ce sera utile et cela va changer leur trajet de vie et leur perception. Là, nous sommes un peu dans la situation discutée avant. Que faire pour conditionner notre avis à disposer d'informations plus solides sur cette population ? Il y a le contexte de cette RCP qui a l'air d'être un lieu assez fiable pour avoir des données de suivi. Avec cette notion de pancréatite, il est vrai que si sous traitement il n'y a plus jamais de pancréatite alors qu'on donne le traitement à des gens qui en avaient déjà eu, même si ce n'est qu'observationnel et non comparatif, nous sommes dans une situation très particulière où une étude non comparative peut apporter des éléments non négligeables. Encore une fois cela sera limité aux gens qui tolèrent le traitement encore une fois. Le traitement ne sera efficace que chez ceux qui le tolèrent.

[REDACTED], pour la HAS.- Je voulais faire un mini pont réglementaire sur les revendications du laboratoire. L'AMM est conditionnelle. Il est demandé une étude de tolérance post-autorisation consistant en la création d'un registre pour récupérer les données de tolérance, notamment sur les thrombocytopénies et les saignements, étant donné les quatre cytopénies observées dans l'étude de phase III, et vérifier les exigences de surveillance plaquettaire et d'ajustement posologique. Les résultats de cette étude sont attendus pour 2026.

L'ATU de cohorte avait inclus un patient. Il avait une ATU nominative. Quatre patients sont aujourd'hui traités en post-ATU.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important et une ASMR II.

Une autre spécialité, GLYBERA, avait été évaluée en 2015 dans la même indication. La Commission avait rendu un SMR insuffisant. Dans le dossier, on avait un suivi avec une efficacité sur la diminution des triglycérides plasmatiques à 12 semaines qui n'avait pas été maintenue au-delà d'un an. C'était une méthodologie d'étude en ouvert avec un faible nombre de patients.

M. le Pr CLANET.- Dans une étude précédente à l'étude APPROACH, ils avaient démontré qu'il y avait une relation dose/effet faisant que la dose qui a été proposée dans l'étude est de 300 mg, celle qui donne les effets d'intolérance les plus importants, mais qui est la seule qui abaisse le plus le taux de triglycérides. Or, l'AMM a été donnée à une dose inférieure, pour des raisons vraisemblablement de tolérance. C'est 200 ou 250. Ce n'est pas 300 mg.

[REDACTED], pour la HAS.- En fait, il y a une différence entre 285 mg et 300. C'est 300 mg de volanesorsen sodique qui équivaut à 285 mg de volanesorsen. Par contre, le schéma thérapeutique est différent. Dans l'AMM, on démarre par une fois par semaine pendant trois mois, 300 mg. Au-delà de trois mois, c'est une fois toutes les deux semaines. Dans l'étude, c'était une fois par semaine pendant toute la durée.

M. le P^r CLANET.- Il y a un problème de tolérance des fortes doses, qui sont celles qui sont efficaces. C'est un sujet complémentaire qui démontre que nous n'avons pas toutes les données sur ce produit. Nous sommes encore dans une phase de concept.

M. Le P^r GUILLOT.- Concernant l'intensité de la douleur, je pense qu'ils se sont fourvoyés en prenant cela comme troisième critère secondaire. Nous avons des chiffres très faibles (0,38/0,36) sur une échelle de 0 à 10. Il est dommage de ne pas avoir les médianes. Les gens n'avaient pas très mal. Les gens avec des douleurs chroniques, quand on a eu mal, on a mal. Les chiffres sont faibles avec des écarts type relativement resserrés dans les décimales alors que c'est une échelle à 10 points. Je n'ai pas repris les données, mais je suis surpris. Ils ne démontreront jamais rien sur de tels chiffres.

Enfin, c'est un médicament qui va être mis dans les mains d'une population de malades et de prescripteurs, s'il est accepté, qui est extrêmement limitée. Ce n'est pas un médicament distribué *larga manu* avec des risques de déviation, de mésusage, surtout si nous encadrons bien comme je l'ai senti dans la question de Mathilde d'orientation à prendre, c'est-à-dire la limitation aux antécédents de pancréatite, avec un seuil limite, des critères précis, etc.

Je pense que ce serait, dans ces conditions, et dans la mesure où nous sommes dans du conditionnel, intéressant pour les patients d'en bénéficier.

Pour l'association de patients, nous sommes surpris de la brutalité de la conclusion soulignée par Jean-Pierre. Il faut le mettre en rapport avec le fait qu'il y a 80 à 90 % de financement de l'association sont des subventions du laboratoire Akcea Therapeutics. J'ai beaucoup de respect pour les associations de patients, mais elles ne sont pas indemnes de lien d'intérêt comme nous sommes parfois nous-mêmes accusés de l'être.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je trouve les jugements un peu sévères pour ce produit. Nous n'avons pas beaucoup de clinique, mais pour une fois, nous avons un critère de jugement biologique qui semble être un bon critère de substitution. Il semble bien y avoir une bonne corrélation entre le niveau des lipides et la sévérité de la maladie.

D'autre part, certes c'est ennuyeux d'avoir une perte d'efficacité au bout d'un an, mais nous avons malgré tout une survie sans progression d'au moins un an. Dans ces conditions, je pense que c'est un bon produit et je voterai un SMR important.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Des commentaires courts, puisque nous prenons du retard.

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est un produit destiné à être utilisé pendant une période très très longue. Il y a quasiment la moitié des patients qui ne sont pas capables soit pour des raisons d'effet secondaire soit même quatre arrêts à la demande du patient. La moitié des patients ne tient pas un an. J'ai quand même une inquiétude sur la possibilité d'utiliser ce médicament sur une longue durée.

Comme cela a été dit, la perte d'efficacité est liée au fait que nous ne pouvons pas prendre le médicament pendant une longue durée. Quasiment la moitié des patients ne peuvent pas le recevoir au-delà d'un an.

M. le D^r ROSENHEIM.- Survie sans progression d'un an.

M. Le P^r THIERRY.- Cela a été dit par l'expert : la douleur est importante. Mais dans la présentation de l'association, il est dit qu'elle est surtout difficile à vivre pour les aidants. La douleur est surtout associée au risque de voir arriver une nouvelle pancréatite qui est vue comme une épée de Damoclès dans la vie de ces patients. Il faut se concentrer sur la diminution du risque de pancréatite.

Par assimilation, nous ne pouvons pas être trop sévères. Dans d'autres médicaments, y compris sur des critères de substitution, il n'était pas gênant de savoir que 30 % des patients allaient présenter des intolérances et des effets secondaires très graves. Il y avait même des attritions, y compris dans l'essai clinique. Ce serait incompréhensible d'être très sévère avec ce médicament.

M. le D^r BLONDON.- Il y a 30 % d'apparition anticorps anti-volanesorsen, dont on ne connaît pas l'influence sur les effets du médicament et éventuellement les effets secondaires, mais c'est notable. Et l'association insiste sur le régime strict extrêmement difficile à suivre et espère que le traitement puisse permettre de s'affranchir du régime, ce qui ne semble pas être le cas d'après ce qu'a présenté l'expert.

M. Le P^r MERCIER.- Comme la conclusion de Jean-Claude et de François, sans jeu de mots, est à rebours de ce que nous a présenté l'expert, on peut se demander : à ce stade très précoce de l'évaluation de ce dossier, voter un SMR insuffisant, qu'est-ce que cela aurait comme conséquence pour les patients ? Bénéficieraient-ils d'une ATU ou d'une disponibilité du médicament ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Non.

M. Le P^r MERCIER.- Nous sommes dans un débat.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Ce n'est pas un mode de raisonnement.

M. Le P^r MERCIER.- Oui, mais quand même ! À vous suivre, nous serions plutôt dans le cas d'un SMR insuffisant alors que l'expert nous montre qu'il y a une certaine utilité, malgré les réserves de la tolérance long terme.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si je peux synthétiser vos débats, vous avez deux options : soit vous considérez que ce n'est vraiment pas assez élaboré, trop d'incertitudes, notamment de tolérance (vous avez les arguments) ; soit vous considérez qu'il y a une place pour ce médicament dans des situations restreintes vraiment bien listées (une proposition a été faite par l'expert) et vous laissez une chance à ce médicament avec une réévaluation sur la base de données qui semblent pouvoir venir et vous demandez ces données. Ce sont les deux options.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous avons eu quand même une assurance assez claire du suivi très rigoureux que pourraient avoir les patients traités.

M. le P^r GUEYFFIER.- Pour revenir sur la notion de critère de substitution, nous avons juste l'association entre le niveau de triglycémie et la survenue de pancréatite, qui est relativement bien documentée, mais nous n'avons aucune expérimentation des critères complémentaires de substitution qui est l'association entre la réponse triglycémique et la

réponse sur le critère pancréatite aiguë. Cela fait défaut. C'est logique, mais nous n'avons aucun test de ces propriétés.

M. le Pr DAUBERT.- Pour l'avis du SMR, je crois qu'il n'y a pas de solution intermédiaire. Soit nous donnons un SMR insuffisant sur nos critères de jugement cliniques habituels, soit en nous basant sur des critères intermédiaires, nous donnons un SMR important pensant qu'il y a une place particulière très bien définie pour le médicament. Entre les deux, le SMR modéré ou faible n'aurait strictement aucun sens.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous ne pouvons pas te suivre complètement.

Mathilde va rapporter la doctrine.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous sommes dans le cas d'un SMR conditionnel. Vous êtes confrontés à l'évaluation d'un médicament dont les données sont limitées et/ou de plus en plus précoces, vous devez vous prononcer sur l'intérêt du médicament dans un contexte d'incertitude importante sur l'effet réel de ce médicament.

Vous avez défini les conditions. Vous considérez que l'indication est d'un médicament possiblement innovant et éligible à un SMR conditionnel dans les situations où l'absence de remboursement au regard des données préliminaires serait susceptible d'entraîner une perte de chance pour le patient.

Il faut que la maladie soit grave, quelle que soit sa prévalence (là, il n'y a pas de débat) ; que le besoin médical soit non couvert donc il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent (a priori c'est également le cas) ; que les données initiales présagent d'un intérêt clinique (c'est à vous de l'évaluer) ; et qu'il y ait un plan de développement qui vous permettrait de lever les incertitudes, soit des études cliniques en cours dans le cadre du développement, soit des données en vie réelle qui pourraient être mises en œuvre et qui permettraient de lever les incertitudes que vous avez pointées.

M. le Dr ROSENHEIM.- Je suis ravi que l'on rappelle la doctrine. On devrait le faire plus souvent.

D'un point de vue réglementaire, a-t-on le droit de demander que la prescription soit faite uniquement par le RCP ou le centre de référence ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, nous avons totalement le droit, mais nous avons eu un contentieux à ce sujet. Il faut que ce soit argumenté. Dès lors que c'est argumenté, vous avez le droit.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Soit vous donnez un SMR insuffisant ; soit, si nous donnons SMR suffisant, nous pourrions restreindre le cadre de la prescription chez les patients ayant déjà eu une pancréatite, dans le cadre d'une RCP (qui existe déjà) en exigeant un suivi par un registre avec des éléments à la fois clinique et biologique, en définissant les critères d'arrêt du traitement, pour intolérance ou pour demande des patients. Dans ce cadre, nous pourrions discuter d'un SMR suffisant.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le dernier critère qui a été dit par l'expert, c'est que la maladie soit biologiquement ou génétiquement confirmée.

M. MARTIN, pour l'ANSM.- Pour ajouter, cela a peut-être été dit, mais le laboratoire a une obligation de monter un registre de tolérance, en lien avec les adaptations posologiques, etc., évidemment avec un délai de six ans, compte tenu du nombre de patients assez long à inclure.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous demandons que le registre ne soit pas que de tolérance mais aussi de suivi clinique et biologique.

Nous passons au vote. Le laboratoire demande un SMR important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 8 voix

SMR modéré : 5 voix

SMR faible : 1 voix

SMR insuffisant : 3 voix

L'ASMR revendiqué est II. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 13 voix

Abstention : 4

Il revendique un intérêt de santé publique. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

Contre l'ISP : 16 voix

Abstention : 1

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous avez accepté avec un SMR important. Les conditions ont été rappelées par Françoise. Au regard de vos discussions, je propose de demander une étude de suivi dans le cadre d'un registre pour avoir des données d'efficacité. Il serait peut-être nécessaire de réévaluer à court terme, dans un délai à définir.

M. le P^r CLANET.- Nous avons entendu qu'il va être très vraisemblablement difficile d'inclure beaucoup de patients rapidement. Dire qu'on veut le revoir à deux ou trois ans n'a pas beaucoup de sens. Je crois qu'il faut le revoir à cinq ans.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Puisque l'ANSM a donné six ans, je ne vois pas pourquoi on ne s'alignerait pas. Cela me paraît raisonnable.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- 2026, c'est un peu long quand même.

M. le D^r LENGLINÉ.- Il y a une question sur les arrêts de traitement qui peuvent survenir. Sur des critères qui ne sont pas d'efficacité, je serais intéressé à deux ou trois ans de savoir combien de patients ont arrêté le traitement.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous pourrions faire un point d'étape à trois ans et s'aligner sur l'ANSM pour les critères d'efficacité à long terme.

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- N'oubliez pas de voter en miroir le SMRi.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous allons le faire.

Il y a le SMR important avec les conditions données, la demande d'étude et la prescription initiale dans un RCP. On va le justifier et l'argumenter. Nous le soumettrons pour adoption.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Et les patients avec antécédent de pancréatite.

M. le D^r KOUZAN.- Il y a une RCP en France ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Oui, une RCP nationale. Et le suivi comme nous l'avons demandé dans le cadre de la discussion...

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- Pour la RCP, c'est une personne morale et non pas un prescripteur. La RCP ne peut pas prescrire.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous vous ferons relire le libellé exact.

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- Il faudrait mettre « centre de référence ».

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Caroline a raison. Il faut voter en miroir.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Il faut voter le SMR en miroir pour toutes les autres situations.

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : unanimité.

