



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 novembre 2020

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. BESREMI – Inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Daubert ne peut participer ni aux débats ni au vote.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous avons les deux rapporteurs externes.

Le dossier BESREMI concerne une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités.

BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) dispose depuis le 15 février 2019 d'une indication en monothérapie chez l'adulte pour le traitement de la maladie de Vaquez (polycythémie vraie) sans splénomégalie symptomatique.

Il s'agit d'un nouvel interféron recombinant alfa-2b monopegylé.

Il a été considéré que les comparateurs cliniquement pertinents dans l'indication revendiquée sont les traitements de la maladie de Vaquez en l'occurrence : HYDREA (l'hydroxyurée), JAKAVI (ruxolitinib) et VERCYTE (pipobroman) chez les patients intolérants ou réfractaires à HYDREA, et l'interféron alpha (y compris sous sa forme pégylée) qui n'a pas d'AMM dans cette indication, mais qui est cité comme alternative à l'HYDREA en première et deuxième ligne dans les recommandations européennes et internationales.

La demande d'inscription de BESREMI repose essentiellement sur deux études cliniques : une étude de phase III (PROUD-PV) de non-infériorité, randomisée, multicentrique, ouverte versus l'hydroxyurée réalisée chez 257 patients ; et son étude d'extension CONTINUATION PV, ouverte, comparative non randomisée (versus un groupe témoin ajouté par amendement en cours d'étude) réalisée chez 172 patients.

L'étude PROUD-PV est une étude de phase III de non-infériorité randomisée réalisée en ouvert qui a inclus 257 patients adultes atteints de la maladie de Vaquez naïfs de traitement cytoréducteur ou ayant reçu un traitement par hydroxyurée dans les trois dernières années, sans résistance ou intolérance documentée à l'hydroxyurée.

Les patients ont été randomisés pour recevoir du ropeginterféron alfa-2b en sous cutanée toutes les deux semaines, avec une dose initiale de 50 ou 100 µg. Les patients recevaient progressivement du ropeginterféron alfa-2b par incréments de 50 µg (la dose maximale était de 500 µg par mois) ou de l'hydroxyurée par voie orale avec une dose initiale de 500 mg tous les deux jours puis tous les jours. La dose a été augmentée par paliers progressifs, avec une dose maximale définie de 3000 mg par jour.

L'objectif principal prévu de cette étude était initialement de démontrer la supériorité du ropeginterféron alfa-2b par rapport à l'hydroxyurée en termes de taux de réponse. Cet objectif

de supériorité a été modifié quand l'étude s'est achevée (avant le gel de la base) en un objectif de non-infériorité.

Dans cette étude PROUD-PV, la non-infériorité du ropeginterféron alfa-2b par rapport à l'hydroxyurée n'a pas été démontrée sur le critère de jugement principal, le taux de réponse à 12 mois.

Le taux de réponse à 12 mois a été de 21,3 % dans le groupe ropeginterféron alfa-2b et de 27,9 % dans le groupe hydroxyurée, soit une différence de -6,57 %, non significative, et la borne inférieure de l'intervalle de confiance à -17,23 % a été inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de -10,5 %, et donc la non-infériorité n'a pas été démontrée.

Les résultats d'une analyse non prévue au protocole ont suggéré la non-infériorité du ropeginterféron alfa-2b à l'hydroxyurée sur un critère de jugement principal post-hoc moins contraignant, la réponse au traitement définie uniquement par les critères composites hématologiques sans le critère sur la taille de la rate. Toutefois, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de cette analyse compte tenu de son caractère post-hoc.

Les résultats préliminaires issus d'une analyse intermédiaire de l'étude d'extension, ouverte (CONTINUATION-PV prévue pour cinq ans) réalisée chez 171 patients après 36 mois de traitement (12 dans l'étude PROUD et 24 dans l'étude CONTINUATION) suggèrent une réponse hématologique complète comprise entre 42,6 % et 52,6 % selon la définition du critère d'évaluation principal retenu.

La qualité de vie dans les deux études est exploratoire.

En termes de tolérance, durant la période en ouvert randomisée de l'étude PROUD-PV, la fréquence des événements indésirables a été moindre dans le groupe ropeginterféron alfa-2b (81,9 %) que dans le groupe hydroxyurée (87,4 %).

Les principaux événements indésirables ont été la thrombocytopénie (15 % dans le groupe BESREMI versus 28,3 % dans le groupe hydroxyurée), l'anémie (6,3 % versus 24,4 %), la leucopénie (8,7 % versus 21,3 %), l'augmentation des gamma-glutamyl-transférases (14,2 % versus 0,8 %), les nausées (2,4 % versus 11,8 %) et la fatigue (12,6 % versus 13,4 %).

Les événements indésirables graves ont été plus fréquents dans le groupe ropeginterféron alfa-2b (11,4 %) par rapport au groupe hydroxyurée (8,7 %) ainsi que les arrêts de traitement pour événements indésirables (5,5 % versus 1,6 %).

Les effets indésirables d'intérêt particulier ont également été plus fréquemment rapportés dans le groupe ropeginterféron alfa-2b (8,7 %) par rapport au groupe hydroxyurée (3,1 %).

Au cours de la phase d'extension en ouvert de 24 mois, il n'a pas été rapporté d'événement nouveau et inattendu par rapport à ceux rapportés au cours de la période en ouvert randomisée.

Le laboratoire revendique un ISP, un SMR important et une ASMR IV.

Le Docteur Étienne Lengliné et le Docteur François Gueyffier ont été sollicités comme rapporteurs internes sur ce dossier. Il n'y a pas de contribution de patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons écouter les deux rapporteurs. Étienne d'abord.

M. le Dr LENGLINÉ.- Merci de cette présentation complète. C'est un dossier qui n'est pas très simple. Je vais essayer de rappeler brièvement la maladie et les besoins médicaux dans la maladie de Vaquez. C'est un syndrome prolifératif, que l'on appelle maintenant syndrome myéloprolifératif chronique, qui se caractérise essentiellement par un excès de prolifération de globules rouges. Depuis 2005, la physiopathologie est beaucoup mieux connue. On sait qu'il y a une partie d'hématopoïèse clonale qui contient une mutation du gène JAK2, qui est sur la voie de signalisation de l'EPO. Une partie de la moelle fabrique des globules rouges sans être sensible à la baisse d'EPO, mais éventuellement aussi des globules blancs et des plaquettes. Il faut avoir une polyglobulie pour avoir une maladie de Vaquez. Les critères diagnostiques sont assez bien définis, consensuels, relativement simples, notamment par la classification de l'OMS. C'est une maladie assez rare, mais pas non plus rarissime. On en voit quand même régulièrement.

Elle a des inconvénients à avoir en tête pour définir le besoin médical de la pathologie. La maladie est le plus souvent asymptomatique. Elle peut être révélée par un hémogramme fait de façon symptomatique sans que les patients aient des symptômes.

Il peut y avoir des symptômes, qui peuvent être invalidants, notamment des douleurs des extrémités qui peuvent être très intenses, un prurit aquagénique, pas très rare (on envoie assez régulièrement, qui peut être extrêmement invalidant. Il y a souvent une érythrose qui est quand même mieux tolérée. Il peut y avoir des symptômes et surtout des complications qui sont de deux ordres différents. Les principales complications observées sont des complications vasculaires avec un excès parfaitement bien documenté de thromboses artérielles et veineuses, plus artérielles que veineuses. Ces thromboses sont liées à la polyglobulie et aussi au fait qu'il y ait la présence d'une mutation V617F de JAK2 qui peut augmenter le risque thrombogène chez ces patients. Même avec un hématokrite normalisé, ils sont toujours exposés à un excès de risque. Ces complications vasculaires sont parfois inaugurales, notamment chez les patients pour qui on fait le diagnostic dans un contexte d'hyperviscosité assez importante.

Le deuxième type de complications, c'est des complications de toutes les maladies clonales des cellules souches hématopoïétiques, c'est-à-dire de tous les syndromes myéloprolifératifs ou myélodysplasiques : l'évolution hématologique, probablement par accumulation de mutations génétiques dans la partie du clone muté. Les deux évolutions possibles dans la maladie de Vaquez, c'est l'évolution vers une myélofibrose secondaire qui s'associe à beaucoup de besoins de santé, des cytopénies, des besoins transfusionnels, une rate qui peut être massive et symptomatique, et généralement des signes généraux. Il y a également un risque d'évolution vers une leucémie aiguë, souvent leucémie aiguë myéloïde et de mauvais pronostic avec souvent des caractéristiques génétiques défavorables.

Il y a un excès de mortalité dans la maladie de Vaquez, difficile à évaluer dans les études parce que ces complications hématologiques surviennent des années voire des décennies après le diagnostic. Avec un âge médian au diagnostic de 60 ans, la plupart des gens vont décéder d'autres complications que de la maladie de Vaquez. Mais dans les études où on a tenté d'apparier avec des sujets du même âge et des mêmes caractéristiques, il y a un excès de mortalité.

Aujourd'hui, quelle est la stratégie thérapeutique actuelle ? Nous considérons que les patients doivent recevoir de l'aspirine, parce qu'il y a au moins une étude randomisée contrôlée montrant que de faibles doses d'aspirine anti-agrégante diminuent le risque de complications vasculaires. Puis, on considère qu'il est important de faire diminuer l'hématocrite des patients. Bien évidemment, quand il y a une hyperviscosité et un accident vasculaire inaugural avec des hématocrites très élevés, c'est le moyen le plus simple et rapide de faire baisser la quantité de globules rouges et de rétablir une rhéologie sanguine normale. Mais le contrôle de l'hématocrite au long cours, notamment à moins de 45 %, a une influence. Cela a été prouvé dans un essai randomisé avec une randomisation entre un seuil haut et un seuil bas d'hématocrites qui montrait un effet sur l'incidence de survenue d'événements vasculaires. Nous considérons qu'il faut que les patients soient bien contrôlés sur l'hématocrite, quel que soit le moyen utilisé.

Les saignées, c'est le moyen le plus simple. Mais en gros, elles agissent en retirant des globules rouges, mais elles agissent surtout au long court en induisant une carence martiale. Les Vaquez sont difficiles à contrôler par saignées seules sans carence martiale. Sinon vous devez faire des saignées toutes les 48 heures. Vous ne pouvez pas aller plus vite. Ce n'est pas très bien toléré comme seul moyen de cytoréduction au long cours, parce que les gens sont très carencés en fer et ont des complications extra-hématologiques de la carence en fer.

L'HYDREA (ou l'hydroxyurée), c'est un médicament interférant avec la fabrication de l'ADN. C'est assez basique. Cela marche comme une chimiothérapie. C'est utilisé depuis des décennies. C'est assez efficace pour contrôler l'hématocrite et pour avoir un bon contrôle hématologique de la maladie. En revanche, il y a un certain nombre de patients, voire tous les patients, qui au long cours, ont des difficultés de tolérance. Cela a notamment une toxicité cutanée au long cours, assez embêtante avec des ulcères des chevilles, des carcinomes cutanés, des kératoses... Nous sommes souvent obligés de l'arrêter au long cours après des années ou des décennies d'utilisation pour des problématiques de tolérance cutanée.

Il y a toujours un doute qui n'est pas résolu : est-ce que le fait de donner de l'HYDREA, une sorte d'apparentée chimiothérapie augmente le risque d'évolution hématologique vers une leucémie ? Cela n'a jamais été résolu. Comme les leucémies surviennent tellement longtemps après le diagnostic chez des personnes déjà âgées, la réponse n'est pas claire.

Puis, depuis au moins 20 ans, nous utilisons très fréquemment de l'interféron pour traiter les maladies de Vaquez et avoir un contrôle hématologique des patients atteints de maladie de Vaquez. Initialement, on utilisait de l'interféron alpha non pégylé avec trois injections par semaine, ce qui était difficile à tolérer, puisque les patients avec de gros syndromes pseudo-grippaux et beaucoup devaient arrêter. On sait que l'interféron, dans de nombreuses séries et

dans la vie courante, permet de maintenir un contrôle de l'hématocrite chez la plupart des patients, selon les séries entre 30 et 90 %. Cela augmente avec le temps d'utilisation. Cela marche moins vite que l'HYDREA. C'est aussi bien connu. Depuis des années, l'interféron pégylé PEGASYS est utilisé hors AMM, mais de façon tout à fait régulière, par la plupart des hématologues. C'est en effet une recommandation de toutes les guidelines internationales d'utiliser du peginterféron pour contrôler les patients avec maladie de Vaquez avec un autre essai comparé à l'HYDREA, qui avait également échoué à montrer une différence sur le contrôle hématologique entre l'HYDREA et l'interféron. Les recommandations conseillent d'utiliser l'un ou l'autre, plutôt l'interféron, il y a risque que les patients aient de l'HYDREA 20 ans. S'ils sont jeunes, on a tendance à proposer de l'interféron pégylé et pour les plus âgés, l'HYDREA. C'est plus simple d'utilisation. C'est une gélule. Il n'y a pas de piqûres. Sur les premières années, il y a assez peu de complications.

Le dernier moyen d'essayer de contrôler la maladie est le JAKAVI, un inhibiteur de JAK2 qui a une AMM en échec de l'HYDREA et en échec d'une première ligne. Il a une AMM IV. En première intention, il n'y a pas eu de demande d'enregistrement.

Il est présenté aujourd'hui un interféron pégylé dont le développement s'est fait spécifiquement dans la maladie de Vaquez alors que dans la prise en charge habituelle, on utilise un interféron pégylé hors AMM depuis plus de 20 ans. Le peginterféron est plutôt un comparateur. Les besoins médicaux, c'est : agir sur les symptômes, agir sur le risque vasculaire et agir l'évolution hématologique. Les critères d'évaluation pour évaluer un médicament à court terme, c'est-à-dire les critères de réponses hématologiques, sont des critères intermédiaires qui doivent être vus comme tels.

Le besoin médical est partiellement couvert par l'HYDREA et le PEGASYS utilisés très largement. Le PEGASYS peut avoir des inconvénients : syndromes pseudo-grippaux, exacerbation de maladies auto-immunes, parfois troubles de l'humeur. C'est une injection à faire toutes les semaines.

Je ne reviens pas longuement sur l'essai, car il a été présenté largement juste avant moi. L'essai a été raté, puisqu'il était prévu de montrer une supériorité de cet interféron versus HYDREA avec des critères de réponse hématologique qui sont assez stricts, peut-être même plus larges que ce que nous aurions besoin, en tout cas, qui seraient jugés comme de bons critères intermédiaires. Dans le fond, ce que nous voulons, c'est contrôler l'hématocrite. Il est prouvé que le contrôle de l'hématocrite est le plus important. Ils demandaient un bon hématocrite, des plaquettes normales, des leucocytes inférieurs à 10. Avoir des leucocytes inférieurs à 10 semble important. Les patients ont plus de risque vasculaire avec plus de 10 G/l de leucocytes. Ce sont des critères assez stricts.

Ce qui est difficile, c'est qu'ils ont inclus des patients naïfs de traitement, mais aussi des patients déjà sous HYDREA depuis moins de trois ans, mais qui n'avaient pas tous les critères de réponse stricts sous HYDREA, mais malgré tout qui n'étaient pas totalement résistants. Sinon ils auraient eu une indication à être traité par JAKAVI ou interféron. Cela complique. C'est déjà 100 patients déjà traités. Cela complique l'interprétation aussi.

Le critère de jugement, pour moi, n'est pas totalement évident. La population d'inclusion correspond exactement à la population de gens que l'on voit dans la vie courante, mais le fait d'inclure des patients déjà sous HYDREA limite l'interprétation, même si nous nous doutons qu'ils l'ont fait parce que c'est une maladie rare et il est assez difficile d'inclure de nouveaux patients dans les études.

Ils ont voulu faire un essai de supériorité et ont changé pour non-infériorité, avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance de non-infériorité à 10 %. C'était plutôt ambitieux. L'essai n'a pas démontré la non-infériorité sur ce critère à 12 mois. C'est aussi une durée beaucoup trop courte en termes de besoin sur cette maladie chronique qui évolue sur des décennies. Il est difficile d'en dire quelque chose.

L'étude de CONTINUATION PV, c'était les patients répondeurs de la première étude qui avaient le droit de continuer dans cette deuxième étude de suivi à plus long terme. Les patients du groupe HYDREA avaient le droit d'avoir d'autres traitements, selon le choix de l'investigateur, le meilleur traitement disponible. Cela pouvait être un interféron, du ruxolitinib ou du busulfan. Dans l'étude, il n'y avait pas d'hypothèse statistique ni de plan d'analyse statistique. L'ensemble des résultats ne peut être considéré que comme exploratoire. C'est dommage. Les critères qui nous auraient plutôt intéressés seraient la survenue d'événement vasculaire, le taux de transformation hématologique à plus long terme. Même à trois ans, c'est trop tôt pour observer des événements cliniquement pertinents.

Il y a un effet du peginterféron. Nous ne sommes pas surpris puisqu'on connaît le peginterféron depuis des années. On obtient des réponses hématologiques qui semblent être plus profondes avec le temps qui passe. Nous savons aussi que le peginterféron, à la différence des autres traitements, permet de diminuer la taille de l'hématopoïèse clonale. Je n'en ai pas parlé jusqu'à présent parce qu'aujourd'hui nous ne sommes pas totalement certains qu'il y ait un intérêt clinique. Si nous favorisons l'hématopoïèse normale par rapport à l'hématopoïèse clonale, il y aura moins de risques de survenue de transformation hématologique vers une myélofibrose ou une leucémie. Sous interféron, nous voyons diminuer la quantité d'allèles mutés JAK2 avec une « favorisation » de la moelle normale, à tel point que des gens se mettent en rémission moléculaire. Cela en dit long. Nous l'observons également dans cet essai.

La tolérance est connue. Il n'y a pas de signal différent de la tolérance du peginterféron antérieurement connu, avec plutôt moins de cytopénie (c'est logique) que l'HYDREA, des cytolyses hépatiques, des dysthyroïdies qui sont attendues avec l'interféron qui stimule une partie du système immunitaire. Il y a une leucémie aiguë et trois cancers cutanés dans le groupe HYDREA, aucun dans le groupe ropeginterféron.

J'ai été un peu long. C'est un traitement qui est « attendu » par les hématologues. Nous utilisons un interféron tous les jours hors AMM. Néanmoins, j'ai lu avec attention le rapport de François avec lequel je suis 100 % d'accord. C'est un développement clinique qui est très difficile à soutenir. Une étude qui a changé d'objectif, qui ne montre même pas la non-infériorité, c'est difficile, avec les limites que la population d'inclusion était plus large qu'attendu, que les critères

de jugement principaux sont évalués beaucoup trop tôt et de façon trop stricte et qu'il est incompréhensible qu'il n'y ait pas eu de plan d'analyse statistique à proprement parler de l'étude à plus long terme, qui est la plus importante.

Le produit a obtenu une AMM parce qu'il a été jugé que la cytoréduction obtenue sous interféron était, comme si c'était une phase II, jugée satisfaisante, avec un risque même en cas d'absence de non-infériorité. Même si le produit est inférieur à HYDREA, les patients, même mal contrôlés sous interféron, peuvent recevoir des saignées. Ce n'est pas « très grave » de ne pas être très bien contrôlés pendant longtemps et d'être en échec. Simplement, de n'avoir à notre disposition que l'HYDREA, c'est compliqué. Au long cours, quand on a un patient avec maladie de Vaquez de 45 ans, on sait que l'on aura un problème avec l'HYDREA avec un moment et les saignées au long cours, c'est vraiment difficile à gérer.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Il y a une question que l'on s'est posée au niveau du bureau.

Dans l'AMM, il est noté que c'était chez les patients sans splénomégalie symptomatique. Nous en avons déduit que c'était quand la splénomégalie était douloureuse. Pourquoi les écarter alors qu'on aurait voulu les flécher ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Ils n'ont quasiment jamais de splénomégalie symptomatique. Quand ils ont une splénomégalie symptomatique, cela commence à se transformer en myélofibrose. Des patients peuvent avoir des maladies un peu plus « agressives », proliférantes avec des splénomégalies modérées. Si c'est gros ou symptomatique, ce sont des myélofibroses. On peut avoir des myélofibroses d'emblée.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Nous passons à l'évaluation de François.

M. le P^r GUEYFFIER.- Tout a été dit. J'insiste sur quelques points. C'est un développement raté. Ce développement ressemble plus à une phase II qu'à une phase III. Il propose des hypothèses pour la phase III sans rien démontrer. Il constitue un exemple, et je remercie le laboratoire de l'avoir publié dans le *Lancet*, car ça montre que l'on peut publier dans le *Lancet* des études méthodologiquement totalement insuffisantes. C'est un exemple de cumul de ce qu'il ne faut pas faire pour démontrer une hypothèse : en changeant une étude de supériorité en non-infériorité, en changeant le seuil de non-infériorité, en changeant le risque alpha de 9 % à 5 %, en changeant le critère de jugement. Bref, ils ont accumulé tout ce que l'on pouvait imaginer. C'était une étude mauvaise.

C'est un médicament qui est utilisé dans l'indication, hors AMM, mais dans l'indication, depuis des dizaines d'années. Nous sommes dans une situation bizarre. Les autorités veulent avoir une démonstration pour faire entrer dans une AMM ce médicament utilisé depuis longtemps. Nous avons juste le renforcement de ce que les hématologues subodoraient ou dont ils étaient persuadés : c'est un médicament qui met quelque temps à agir, mais qui finit par avoir une efficacité intéressante après un certain temps et qui, sous réserve qu'il contrôle bien le risque thrombotique et les complications diverses, pourrait être intéressant par rapport au standard qu'est l'hydroxyurée. Cela reste à démontrer. Je ne sais pas ce que je peux dire.

Dans ces conditions, cela me paraît compliqué de voter un SMR suffisant, ou alors il faudra qu'il soit faible au mieux. Sinon, c'est donner une validité à un développement qui est parfaitement insuffisant et dans une pathologie qui est chronique et qui n'est pas très grave. Elle est grave pour les personnes qui ont des complications et qui en meurent, mais c'est tardif et pas très fréquent, même si la survie globale est un peu altérée dans cette situation, mais quand même à long terme.

M. le D^r LENGLINÉ.- L'interféron évalué n'est pas le même que celui utilisé hors AMM. Apparemment, ils ont modifié le mécanisme de pégylation qui a pour principal intérêt de ne faire une injection que tous les 15 jours et peut-être moins d'effets secondaires, mais ce n'est pas prouvé puisque ce n'est pas comparé à l'interféron normal. Ce n'est pas exactement le même qui est utilisé largement aujourd'hui.

M. le P^r GUEYFFIER.- Cela leur permettrait d'occuper le terrain. Ils seraient les seuls à avoir l'AMM.

M. le D^r LENGLINÉ.- Exact ! Nous sommes un peu dans la même situation que ce que nous avons vu avec la maladie de Castleman et le siltuximab. Il y a un comparateur largement utilisé hors AMM, un développement qui n'est pas bien fait pour une indication et un besoin médical qui existe. Il est démontré depuis 20 ans que les hématologues en ont besoin. Cela nous met dans une position assez compliquée. Il est vrai que mettre un SMR insuffisant, cela revient à valider que l'on continue à utiliser hors AMM un produit qui n'a pas eu de développement propre dans le Vaquez. Cela nous met dans une position difficile.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est clair. Pour ne rien vous cacher, au niveau du bureau, nous envisagions clairement un SMRi sur les données que nous avons.

M. le P^r GUILLOT.- C'est un dossier vraiment mal ficelé. Dans la littérature sur le peginterféron et le Vaquez, il n'y a pas d'essai de phase III, mais il y a pas mal de choses. Il est étonnant qu'il n'y ait pas de demande de RTU.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je crois qu'il y avait une demande de RTU qui avait été envisagée, qui n'est pas allée jusqu'au bout je ne sais plus pourquoi.

M. le P^r GUILLOT.- Cela ne fait pas avancer le schmilblick.

Dans le Vaquez, l'hydroxyurée marche bien. Tu as souligné les lésions cutanées. C'est un facteur limitant pour les patients jeunes. S'ils le traînent longtemps, ils ont tous des carcinomes. Le VERUSE est utilisé de moins en moins, mais quelle est la place de JAKAVI ? Si on voulait sauver ce produit, est-ce qu'il ne faudrait pas le mettre en deuxième ligne après un traitement plus conventionnel ? Il est quasiment en première ligne bien qu'un certain nombre de patients aient reçu de l'hydroxyurée. Si on le gardait, quelle serait sa place dans la stratégie thérapeutique ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Ce serait la place dans laquelle il est utilisé actuellement, c'est-à-dire en première ligne chez les patients chez qui nous attendons qu'ils vivent avec leur Vaquez pendant plus de 20 ans.

M. le P^r GUILLOT.- Et JAKAVI ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Il est la deuxième intention. Il y a un essai de tentative de JAKAVI en première ligne, mais je crois qu'il n'était pas concluant.

M. le P^r CLANET.- Étienne a à peu près répondu à ma question. Avec ce dossier, je pense que l'AMM a été donnée sur une stratégie thérapeutique qui est courante pour avoir un médicament interféron à disposition. Le dossier en lui-même est irrecevable.

La question que je pose à Étienne : tu as dit que ce n'était pas le même interféron, notamment la pégylation. N'a-t-il pas un effet moins marqué que le PEGASYS que vous utilisez ? C'est une question que nous pouvons nous poser.

M. le D^r LENGLINÉ.- Il y a une problématique de dose efficacité. Notamment, il était conseillé de commencer le traitement à petite dose et de l'augmenter progressivement. Cela a pu retarder les réponses. On sait que cela met du temps à être efficace. Les patients devaient être sous exposés au début de l'essai, pendant les premières semaines et mois de l'essai. J'imagine.

M^{me} le D^r DEGOS.- Est-ce un pégylé à 40 kg/Da comme le PEGASYS ou 25 comme l'INTRONA ? Quelle est la date de générique de PEGASYS ? Il doit être en fin de course. Je ne comprends pas cette lutte qui est probablement uniquement commerciale.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je ne sais pas combien de kg. Ils disent que sur la pégylation, ce n'est pas qu'il y a une plus grosse molécule de peg, mais c'est une autre modification. Je ne veux pas m'aventurer.

M^{me} le D^r DEGOS.- Un avantage de PEGASYS sur celui de Schering qui est mort, c'était qu'il était plus pégylé et donc probablement plus efficace. Je me demande si ce n'est pas l'explication des résultats qui sont catastrophiques.

[REDACTED], pour le HAS.- Dans l'EPAR, il est écrit que le ropeginterféron alfa-2b a approximativement 60 kDa.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est plus pégylé.

Et la date où PEGASYS devient générique, c'est quoi ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Je ne sais pas, mais cela existe depuis tellement longtemps...

M. le P^r DUFOUR.- Nous sommes en discussion de traitement de première ligne. Actuellement, quelle est la proportion première ligne de patients traités par hydroxyurée ou interféron ? Est-ce qu'on a une idée ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Je peux te dire dans mes patients. Je pense que cela doit dépendre vraiment de l'âge des patients au diagnostic. C'est le principal déterminant de ce choix. La médiane d'âge

au diagnostic des maladies de Vaquez, c'est plus de 60 ans. Si quelqu'un a un diagnostic à 60-70 ans, on donne facilement de l'HYDREA.

M. le P^r DUFOUR.- Dans l'étude, il y a des patients naïfs et d'autres, prétraités sans signe d'échappement au traitement. Les résultats étaient les mêmes dans les deux groupes ? Ce n'est pas très évident dans le dossier.

M. le D^r LENGLINÉ.- Oui, je crois. Ils n'ont montré aucune population... Ils ont essayé de changer la population, le critère de jugement en retirant la rate. Ils ont essayé un peu tout ce qu'ils ont pu, mais ils ne montrent rien.

M. le P^r DUFOUR.- C'était stratifié sur cet élément.

M. le D^r LENGLINÉ.- Oui.

M. LE PRÉSIDENT.- Jean-Pierre a envoyé les dates d'approbation, 16 octobre 2002, mais avec des dates d'expiration de marque allant jusqu'en 2040, entre 2029 et 2040. Pourquoi est-ce si long ? C'est bizarre.

M. le P^r GUILLOT.- C'est l'effet retard du peg !

M. LE PRÉSIDENT.- Cela fait 33 ans. C'est terrible. C'est bien joué, si c'est cela.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Diane dit que les deux produits sont de Roche.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Non, le laboratoire exploitant, c'est Amomed Pharma.

M. LE PRÉSIDENT.- Je propose de passer au vote, SMR suffisant ou insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR insuffisant : 19 voix

SMR suffisant : 1 voix

C'est donc un SMR insuffisant.

M^{me} le D^r DEGOS.- Si comme l'a écrit Valérie, on est en rupture de PEGASYS, il faut s'en préoccuper.

M^{me} le D^r GARNIER.- Je ne sais pas quelle est la situation. En ville, nous avons du mal à avoir certains dosages, dont un en rupture laboratoire.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faut le signaler à l'ANSM pour ne pas avoir d'ennui.

M^{me} le D^r GARNIER.- Et vérifier pour voir si c'est provisoire.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut le signaler. Nous ne pouvons pas régler ce problème avec notre choix sur l'autre, mais il faut le signaler. Sarah, tu t'en occuperas ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Oui, nous allons écrire à l'ANSM pour les interroger sur ce point.

M. LE PRÉSIDENT.- Mathilde s'est absentée pour une réunion urgente avec la présidente.

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