

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 décembre 2020

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 services, 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.

Seul l'avis

Oratoire

1. NOVOTHIRTEEN® 2500 UI (catridécacog) (CT-18696) Audition

Monsieur EMIEL et Mesdames SENOUSSAOUI, PATEL et MEUNIER rejoignent la séance.

Le Chef de projet.- ... le souhait de pouvoir disposer d'une forme galénique mieux adaptée aux jeunes enfants, compte tenu de cette dilution supplémentaire chez les enfants.

M. Le Président.- OK, merci. La parole est à vous NOVO NORDISK.

M. EMIEL.- Merci Monsieur le Président. Monsieur le Président, Madame la Vice-Présidente, Monsieur le Vice-Président, Mesdames et Messieurs les membres de la commission, merci de nous permettre de faire cette audition à distance. Je suis Patrick EMIEL, Vice-président en charge des affaires économiques et publiques. Je suis accompagné aujourd'hui de Madame Souror SENOUSSAOUI, directrice médicale dans l'hémophilie et de Madame Salima PATEL responsable de l'accès au marché. Nous avons également demandé au Docteur Sandrine MEUNIER, pédiatre aux Hospices civils de Lyon, de nous accompagner en tant qu'expert clinicien.

Je ne vois pas les slides à l'écran, mais normalement...

M. Le Président.- Si l'on ne peut ne pas partager, on a tous vos diapositives, donc on peut les prendre de notre côté.

M. EMIEL.- Très bien. Parfait. Je passe sur la slide sur les liens d'intérêt que vous avez justement dans la présentation.

Avant de passer la parole à Sandrine Meunier, je voudrais en quelques mots rappeler le contexte de cette audition. Nous nous sommes ici dans le cadre de l'évaluation de NOVOTHIRTEEN®...

M. Le Président.- Il y a un micro ouvert qu'il faudrait fermer.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je vais le couper.

M. Le Président.- Désolé.

M. EMIEL.- Je vous en prie. Je disais que nous sommes ici, dans le cadre de l'évaluation de NOVOTHIRTEEN®, comme il a été rappelé, qui est indiqué dans le traitement prophylactique à long terme des hémorragies chez les patients présentant un déficit de congénital en sous-unité A des facteurs XIII. Nous avons bien noté que la commission avait attribué un SMR important à cette spécialité, nous le saluons. En revanche, vous considérez aujourd'hui que NOVOTHIRTEEN® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à FIBROGAMMIN®.

Nous pensons que NOVOTHIRTEEN® qui est un médicament d'origine recombinante, au regard de ses avantages et des avancées qu'apportent ce traitement permet de répondre à un besoin

médical partiellement couvert aujourd'hui, tel que l'a mentionné d'ailleurs la commission, avec la nécessité de disposer d'alternatives à base de facteur XIII, avec un profil de tolérance amélioré.

Il y a également un besoin en termes de sécurité. Or cette question de sécurité des produits de santé dans les maladies hémorragiques rares reste à ce jour une question des plus importantes pour les professionnels de santé et les patients.

Nous demandons aujourd'hui à la commission de revoir sa position et de bien vouloir reconnaître que NOVOTHIRTEEN® apporte un progrès et représente une amélioration mineure du service médical rendu, une ASMR de niveau IV, par rapport à FIBROGAMMIN®. C'est la raison pour laquelle nous avons fait appel à un expert afin de répondre aux quelques interrogations légitimes de la commission sur la spécificité de l'indication de NOVOTHIRTEEN®, le conditionnement de cette spécialité et le cas de la femme enceinte.

Je laisse maintenant la parole au Docteur Sandrine MEUNIER.

M^{me} le D^r MEUNIER.- Bonjour, chères consœurs, chers confrères, Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs, bonjour. Sandrine MEUNIER, je suis pédiatre au centre de référence de l'hémophilie et maladies hémorragiques constitutionnelles au CHU de Lyon. J'ai un intérêt particulier pour les déficits très rares dans notre spécialité et notamment le déficit FXIII.

Pour resituer un peu, le déficit constitutionnel sévère en facteur XIII, c'est une maladie rare pour laquelle on recense de manière quasi exhaustive, grâce à la base nationale épidémiologique France OAG, en France, 33 patients qui sont concernés par la nécessité d'un traitement au long cours pour prévenir ou traiter un saignement.

Aujourd'hui, en France, on dispose de deux alternatives pour le traitement de ces patients, qui sont :

- le plasma frais congelé, utilisé généralement en cas d'urgence hémorragique, qu'elle soit vitale ou non. En l'absence de disponibilité d'un concentré de facteur XIII,
- ou le FIBROGAMMIN®, le concentré de facteur XIII d'origine plasmatique qui lui est disponible uniquement, la plupart du temps, sur les sites hospitaliers où un patient est connu, en rétrocession.

Ces deux alternatives thérapeutiques ne couvrent que partiellement le besoin médical, au regard des possibilités de tension d'approvisionnement des médicaments d'origine plasmatique, ce qui s'est produit récemment pour le FIBROGAMMIN® en 2019. Ces situations sont toujours extrêmement stressantes et mal vécues par les patients et leurs familles, mais aussi par les professionnels de santé qui les prennent en charge.

Et au regard du risque infectieux pour lesquels l'évolution des traitements dans notre spécialité n'a cessé de s'affranchir par le développement de facteurs recombinants aujourd'hui.

Je passe à la diapositive suivante. En effet, si l'on regarde l'évolution de nos traitements dans notre spécialité par le prisme de l'hémophilie, vous voyez que ces 40 dernières années ont été consacrées d'abord à la purification et à la lutte contre le risque infectieux des facteurs plasmatiques. Puis, suite à l'arrivée des facteurs recombinants dans les années 90, ayant permis de s'affranchir de ce risque, les industriels, à la demande des patients et des professionnels, ont fait évoluer ces traitements de manière à les rendre de plus en plus purs, de plus en plus concentrés, rendant leur utilisation de plus en plus aisée, avec notamment l'utilisation à domicile par l'auto-traitement.

Diapositive suivante, à l'image de ces médicaments dans la spécialité qu'est l'hémophilie, le développement de NOVOTHIRTEEN® suit vraiment le sens de l'histoire, avec une molécule recombinante purifiée, plus concentrée, ce qui facilite la prise en charge des patients et assure leur sécurité. Ces deux éléments répondent notamment aux exigences actuelles de beaucoup de patients ou d'associations de patients. Comme l'a noté le représentant de Madame SIMONIN précédemment, si je la cite, c'est une avancée sur le plan de la sécurité. En ce sens, NOVOTHIRTEEN® répond pour moi, un besoin médical non couvert actuellement.

Diapositive suivante. Le programme Mentor de développement clinique de NOVOTHIRTEEN® est solide et complet. Il répond à la fois aux exigences actuelles des praticiens et des autorités, en termes d'efficacité et de sécurité, avec des études cliniques qui sont, mentor 1, de quatre, cinq et une étude en vie réelle sur le long cours. Et si je peux me permettre, cet équivalent n'était pas et n'est pas disponible pour l'évaluation du FIBROGAMMIN® actuellement utilisé.

Diapositive suivante. En effet, ce programme de développement est un peu unique dans le cadre des déficits très rares de la coagulation. C'est l'un des seuls médicaments recombinants aujourd'hui pour ce déficit rare, en dehors de l'hémophilie et de la maladie de Willebrand, qui sont les deux déficits les plus fréquemment connus dans notre population de patients. Il a permis d'inclure un nombre conséquent de patients au regard de la prévalence de cette maladie très rare, avec près de 8 % de la population mondiale identifiée et plus de trois fois de la population française qui a recours à un traitement. Il a prouvé à travers son développement, une efficacité et une très bonne tolérance.

Diapositive suivante. Il est vrai que la particularité de NOVOTHIRTEEN® est de ne contenir que la sous-unité A du facteur XIII, alors que ce dernier in vivo est un hétérodimère contenant deux sous-unités A et deux sous-unités B. Il pourrait en effet questionner sur l'efficacité et l'utilisation dans la pratique. Je pense que ce n'était pas un problème ni une difficulté, et le recours aux tests génétiques ou à une caractérisation avant la prise en charge des patients de manière thérapeutique n'est pas primordiale. En effet, on a plus de 95 % des patients avec un déficit sévère qui nécessitent un traitement, qui souffrent d'un déficit de la sous-unité A. Un déficit de la sous-unité B est plus rare et souvent beaucoup moins sévère.

En cas d'urgence, dans des circonstances de diagnostic qui sont les circonstances majoritaires, l'éventualité d'avoir un concentré de facteurs XIII à disposition est extrêmement rare, au vu du

nombre de patients sur le territoire, y compris dans les centres de référence ou les centres de ressources et de compétences.

Il y a du facteur XIII et des concentrés XIII, là où il y a des patients connus et diagnostiqués. J'ajouterai même si toutefois le patient souffrait d'un déficit en sous-unité B, l'utilisation de NOVOTHIRTEEN® en situation aiguë resterait, pour moi, efficace. En effet, seule sa demi-vie serait altérée en raison de l'absence de la sous-unité B, qui permet de stabiliser la sous-unité A dans la circulation, et donc lui conférer une demi-vie plus longue. A mon sens, il n'y aurait aucun risque pour le patient de bénéficier de cette injection dans l'urgence.

Enfin, concernant la caractérisation génétique, c'est vraiment la tendance actuelle même dans nos déficits très rares, notamment en vue du conseil génétique. Il y aurait forcément un génotypage de réaliser dans la suite du diagnostic qui permettrait au besoin de réajuster le traitement pour la suite de la prise en charge.

Diapositive suivante. Il a également été évoqué la problématique du conditionnement. Le NOVOTHIRTEEN®, pour moi, en tant que praticien, a un réel avantage, d'une part parce qu'il est recombinant et qu'il nous affranchit a priori des risques de transmission d'agents connus, voire d'agents émergents. Et d'autre part, car il est très concentré, limitant ainsi les volumes d'injection et facilitant d'autant l'autonomisation des patients.

Encore une fois, c'est vraiment le sens de l'évolution de nos médicaments que nous utilisons quotidiennement chez nos patients hémophiles et maintenant chez les patients porteurs d'un Willebrand sévère.

Si je prends l'exemple pour les patients avec un déficit en facteur XIII, chez un adulte de 70 kilos, vous reprenez le FIBROGAMMIN® à une concentration de 62,5 unités par ml. La dose usuelle recommandée de prophylaxie mensuelle serait de 35 unités kilos et représenterait un volume de 40 millilitres qui va s'injecter sur au moins * dix minutes d'injection intraveineuse. Avec le NOVOTHIRTEEN® et sa concentration de 833 unités par ml, cette même dose recommandée correspond à un volume de 2,5 ml, soit moins de deux minutes pour une injection intraveineuse. Cette différence peut nous paraître anodine, elle est essentielle pour les patients, pour les aidants, surtout quand il y a un accès veineux un peu pauvre ou fragile que l'on sollicite. Elle est même assez souvent dans cette pathologie.

La question de l'utilisation en pédiatrie ne me pose pas, en tant que pédiatre, vraiment de difficultés, car nous avons l'habitude de former les parents à ce type de subtilité, d'autant que les injections, le plus souvent, sont à réaliser soit par les équipes des centres de référence ou de ressources et de compétences, soit par des professionnels qui sont formés par ces mêmes équipes, qui vont être stables dans le suivi de l'enfant sur le long terme. Soit on forme les parents eux-mêmes à réaliser ces traitements et ces parents vont être formés, suivis, évalués par le CRC régulièrement. Il y a un suivi proche de l'utilisation de ces médicaments.

En plus, la limite de poids qui est signalée, de 24 kilos, correspond à un enfant de sept ou huit ans, ce qui va représenter aujourd'hui dans la cohorte française au maximum deux patients. Je pense qu'il n'est pas envisageable d'envisager des conditionnements spécifiques pour les bas âges, on peut très bien utiliser ces médicaments.

Enfin, sur la dernière diapositive, pour moi, concernant la femme enceinte. C'est une situation qui a une véritable indication pour les patientes atteintes de ces déficits, car plusieurs publications, notamment françaises, ont montré que la prophylaxie durant la grossesse était indispensable pour pouvoir mener à terme ces grossesses. La recherche de données disponibles a permis la modification de la RCP en août dernier, permettant aujourd'hui son utilisation dans ce contexte.

Je n'aurais pas, en tant que praticien, d'arrière-pensée, à l'utiliser pour mes patientes, d'autant plus que la période nécessite souvent d'augmenter les doses et le plus souvent le rythme des injections. Le conditionnement et la forme recombinante du NOVOTHIRTEEN® peut faciliter l'acceptation des patientes et la mise en place de ce traitement.

En plus, l'existence de notre base épidémiologique nationale nous permet, dans ces populations rares, d'avoir une surveillance de ces nouvelles indications ou de situations cliniques.

Je vous remercie de votre attention et je redonne la parole à Monsieur EMIEL.

M. EMIEL.- Merci Sandrine. Pour conclure rapidement, j'aimerais souligner que NOVOTHIRTEEN® est un facteur recombinant. Il a prouvé son efficacité et sa tolérance dans un programme de développement clinique complet. Il représente une réelle avancée pour améliorer la sécurité et de réduire le risque potentiel de transmission de l'agent infectieux, les risques de pénurie, et donc les tensions d'approvisionnement. Sa formule concentrée permet une réduction du temps et du volume injecté.

Cela nous amène à demander à la commission de reconnaître un progrès, et d'attribuer une amélioration mineure au service médical rendu, une ASMR de niveau IV, par rapport à FIBROGAMMIN® dans le traitement prophylactique du déficit congénital en sous-unité A du facteur XIII et qui concerne une population de 33 patients.

Je vous remercie. Nous sommes à votre disposition pour toute question éventuelle que vous pourriez avoir.

Monsieur Le Président, je ne vous entends pas, nous ne nous entendons pas.

M. Le Président.- Excusez-moi, je l'avais coupé dans mon micro. Merci pour vos présentations.

M. EMIEL.- C'est à nouveau en mute, Monsieur le Président. Excusez-moi.

M. Le Président.- Désolé. Je vous remercie à nouveau de vos présentations. Il y a certainement des questions parmi la commission. J'en ai deux d'emblée. Je suis assez sensible à l'argument

rupture de stock en termes de dérivés sanguins, est-ce arrivé aux propos du FIBROGAMMIN® ? Et combien de temps cela a duré ? Quelles ont été les éventuelles pénalités pour les patients ?

M^{me} le D^r MEUNIER.- C'est moi qui réponds ? On a eu l'an dernier une forte tension sur laquelle on a réussi à poursuivre nos prophylaxies en privilégiant nos patients à prophylaxie au long cours sur le territoire. Cela a demandé de l'organisation. Cela a duré plusieurs mois, me semble-t-il. Nous n'avons pas eu de rupture complète. Je sais qu'il y avait eu des engagements pour réfléchir à une importation d'autres facteurs XIII en cas de poursuite de la pénurie. Cela s'est résolu vraiment in extremis, avant que l'on soit obligé d'espacer les prophylaxies de patients. Oui, c'est déjà arrivé récemment. C'est arrivé par le passé à plusieurs reprises pour d'autres spécialités.

M. EMIEL.- Si je peux rajouter peut-être un point, Monsieur le Président, c'est qu'effectivement c'est arrivé, et à ce moment-là, sachez que nous avons été contactés d'ailleurs par l'ANSM de manière à pouvoir justement nous demander d'apporter du facteur XIII, le NOVOTHIRTEEN® des pays où il était fabriqué en Europe. On avait mis des possibilités et tout ce qui était en place nécessaire, de manière à pouvoir en faire bénéficier les patients qui en auraient besoin de manière urgente. C'est d'ailleurs une des raisons aussi qui nous a incités à présenter un dossier, et à faire en sorte de pouvoir le mettre vraiment à disposition des patients, même si nous avons eu l'AMM, il y a déjà quelque temps.

M. Le Président.- D'accord. Et ma deuxième question concerne vraiment la pédiatrie, les conditionnements actuels sont-ils vraiment adaptés à l'emploi chez l'enfant de tous âges ? Est-ce un problème pratique ou pas ?

M^{me} le D^r MEUNIER.- Le conditionnement actuel avec le FIBROGAMMIN®, c'est vrai que...

M. Le Président.- Non, je parlais du NOVOTHIRTEEN®.

M^{me} le D^r MEUNIER.- Oui, parce que cela va vraiment faire des volumes. C'est sûr qu'il y a une manipulation pour les plus petits poids. Encore une fois, c'est très peu de patients, et ce sont des patients que l'on a dans nos centres, et la plupart du temps, c'est nous qui les injectons, avec des infirmières extrêmement formées et habituées à ce genre de choses. Mais c'est vrai que ce sont des patients qui peuvent avoir, vous connaissez bien aussi dans votre spécialité, des réseaux veineux... Chez le tout-petit, lorsque l'on a une injection intraveineuse qui dure moins d'une minute, comparée à une injection qui dure quatre à cinq minutes, c'est tout de suite beaucoup plus confortable. Et le FIBROGAMMIN®, même chez le tout-petit, nécessite au moins trois à quatre minutes d'injection. Cela veut dire un enfant qui est sage et « compliant » pendant quatre minutes, ce qui n'est pas toujours évident. J'y vois donc un réel avantage oui, c'est l'adulte encore plus.

M. Le Président.- Il y a une question de Patrick DUFOUR.

M. le P^r DUFOUR.- Bonjour. Simplement dans l'exposé de Madame Meunier, vous avez parlé à un moment que pour les patients qui auraient un déficit dans la sous-unité B, il pourrait y avoir

une action, mais ce serait un problème de modification de la durée de vie du produit. Y a-t-il des publications là-dessus sur l'utilisation de ce produit chez les patients avec un déficit dans la sous-unité B ?

M^{me} le Dr MEUNIER.- Pas à ma connaissance, puisque sur les études qui avaient été réalisées, la sélection a été faite avec des patients ayant une caractérisation génétique. Néanmoins, plusieurs études ont bien montré que la sous-unité B est vraiment juste le stabilisateur de la sous-unité A, et l'activité fonctionnelle du facteur XIII passe par la sous-unité A en fait. En aigu de manière physiopathologique, fait d'injecter un médicament qui a uniquement de la sous-unité A permettrait de remonter transitoirement, le taux de facteur XIII et le taux de la sous-unité fonctionnelle du facteur XIII, suffisamment pour arrêter un saignement. Certes, nous ne pourrions pas forcément assurer une prophylaxie dans les mêmes conditions qu'à un déficient en sous-unité A.

Après, il y a plusieurs études de pharmacologie, où ils ont bien étudié la remontée ou pas de la sous-unité B. Et il y a une sorte de saturation de toute manière avec tous les médicaments. Je ne vois pas où cela pourrait coïncider. En tous les cas, cela ne pourrait pas être délétère pour le patient, de ce que j'ai lu et de ce que je connais.

M. Le Président.- Merci. Est-ce qu'il y a d'autres questions ou commentaires ? A priori, pas. Pas de retour à faire à nouveau ?

Le Chef de projet.- Non, pas particulièrement. Juste si je peux me permettre une remarque, parce que l'on parle de l'aigu, mais c'est vraiment pour information. Il faut rappeler que l'indication qui est évaluée, c'est la prophylaxie, ce n'est pas le traitement des saignements.

M. Le Président.- OK. Très bien. Nous vous remercions de votre présentation et nous allons continuer sans vous. Merci de vous déconnecter. Au revoir.

M. EMIEL.- Très bien. Merci.

M^{me} le Dr MEUNIER.- Merci, au revoir.

Monsieur EMIEL et Mesdames SENOUSSAOUI, PATEL et MEUNIER rejoignent la séance.

M. Le Président.- Il y a un élément, si je ne m'en rappelle bien que nous n'avons pas de discuter justement, c'est la question que j'ai posée. Nous l'avons peu fait intervenir, je trouve, cette histoire de rupture de stock des dérivés du sang. C'est vrai que c'est un problème. C'est arrivé dans d'autres cas de figure.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Néanmoins, Pierre, nous avons déjà eu cette discussion, notamment sur les immunoglobulines, si ma mémoire est bonne. Je laisse les membres confirmer ou infirmer.

M. Le Président.- L'enjeu n'est pas le même.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- L'enjeu n'est pas le même, mais c'est vrai que la question de la rupture de stock pose la question de la mise à disposition de ce médicament qui aujourd'hui est disponible, puisque vous faites une évaluation en SMR important à ASMR V. C'est une recommandation de mise à disposition. La question se poserait si vous aviez mis un SMR insuffisant.

M. Le Président.- D'accord. Bernard.

M. le P^r GUILLOT.- Je trouve que l'on n'a pas beaucoup plus de sécurisation sur les deux questions que personnellement, je m'étais posées pendant la présentation. Quid chez la femme enceinte ? Comme ce sont des cas très rares, nous n'aurons jamais des cas femmes enceintes, c'est une difficulté. Je me souviens que l'expert que l'on avait fait venir était très prudent par rapport à ce souci.

Et la deuxième question, c'est le problème du génotypage. Certes, elle nous dit que même si on ne fait pas de génotypage, on peut quand même en faire, ce n'est pas délétère, etc. Nous n'avons pas beaucoup de données. Je trouve que l'audition ne change pas beaucoup le point de vue que j'aurais eu sur le premier vote.

M. Le Président.- OK. Michel.

M. le P^r CLANET.- Je voulais revenir sur le problème de la grossesse. Simplement dire que dans leurs diapositives, quand ils citent le RCP, ils le tromquent, puisque la dernière phrase, qui est celle du RCP est : « l'utilisation du NOVOTHIRTEEN ne peut être envisagée pendant la grossesse que si elle est clairement indiquée, c'est-à-dire si elle engage la responsabilité effective du prescripteur. » C'est un point qui me paraît important.

La deuxième chose, c'est que les données concernant la grossesse, c'est sur cinq patientes. Même si effectivement, en pharmacovigilance, sur tous les nouveaux médicaments, on met en place des registres pour les grossesses, cela ne veut pas dire que cela n'aura pas d'inconvénients chez d'autres grossesses ultérieures. Avec cinq grossesses, on ne peut rien dire.

M. le P^r GUILLOT.- Tout à fait d'accord.

M. Le Président.- OK. Patrick, tu as toujours la main levée. Je ne sais pas si tu voulais parler ?

M. le P^r DUPOUR.- Non, c'était la main levée que j'avais pour la question d'avant. Donc c'est bon.

M. le P^r LUTON.- J'ai levé la main pour la grossesse, pour dire qu'effectivement, il n'y a pas assez de données, mais de façon, ce sont des utilisations qui sont très marginales, et cela ne doit pas être un obstacle.

M. Le Président.- OK.

Le Chef de projet.- Oui, pour étoffer un peu la discussion sur la grossesse. Le laboratoire ne l'a peut-être pas mentionné très clairement, mais pour faire un état sur les données, lorsque l'on

avait vu le dossier, on avait un ancien RCP qui a été modifié en cours d'instruction. Il mentionnait qu'il n'y avait aucune donnée chez la femme enceinte. Effectivement, ils ont modifié le RCP et désormais, ils disent qu'il y a quelques données, et comme l'a présenté le laboratoire, c'est sur cinq grossesses. De fait, cela n'empêche pas qu'il y a la fameuse phrase citée par Monsieur CLANET sur le fait que ce n'est envisagé que si c'est l'indication est clairement indiquée.

Néanmoins, pour faire un peu le parallèle, parce que c'est ce que l'on avait fait dans l'avis avec FIBROGAMMIN®, le RCP mentionne également des données limitées. Je ne suis pas en mesure de vous de vous dire à quoi cela correspond, si c'est davantage de données pour le FIBROGAMMIN®.

M. Le Président.- D'accord. L'idée était de maintenir l'ASMR V que nous avions proposée. Le bureau avait discuté de mettre un ISP, notamment à cause de la sécurisation du parcours du patient, ce qui personnellement me paraît bien tenir la route. Nous étions favorables à cela. Je ne sais pas si vous avez des questions ou commentaires sur cette option. Since nous pouvons passer au vote sur un ISP, oui ou non, et maintien de l'ASMR V, que l'on allait être proposé.

M^{me} le D^r DEGOS.- L'ISP, quand il y en a un comparateur cliniquement pertinent, cela pose un petit problème.

M. Le Président.- Mais justement.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Peut-être pour vous rappeler la doctrine. On est sur une prévalence faible, inférieure à 1 pour 2 000, je pense. C'est un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité, et une amélioration importante du parcours de soin et/ou de vie, sauf à considérer que l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité est attendu de par la sécurisation du process, et c'est la sécurisation du process qui porte les deux arguments.

M. Le Président.- Cela peut rentrer dans les critères de l'ISP.

M^{me} le D^r DEGOS.- En le tirant un peu par les cheveux.

M. Le Président.- Je suis d'accord, mais je considère que dans le parcours du patient, il y a les modalités d'administration, c'est important. Ce qu'elle a dit en tant que pédiatre, j'y suis sensible. La durée d'une injection chez un petit, c'est très important croyez-moi, parce que c'est une source d'échec de réopérer, etc. Ce n'est pas toujours très simple.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela ferait les deux, Pierre, sécurisation et réduction de la durée. Sécurisation, c'est plus sur le côté impact sur la morbi-mortalité et réduction du temps pour l'amélioration du parcours de soins de l'enfant.

M. Le Président.- Nous pouvons voter sur le maintien ou non de l'ASMR V et ISP oui ou non. Serge nous dit : « c'est très tiré par les cheveux. Est-ce que passer de quatre à une minute... » Oui, je te réponds oui, sans hésitation. Quand tu passes de quatre minutes à une minute chez un gamin de deux ans, c'est extrêmement significatif. Il n'y a pas de discussion là-dessus, et ce serait encore moins d'une minute, ce serait encore mieux.

M. le P^r DUFOUR.- Pierre, généralement on met en place une perfusion.

M. Le Président.- Pas forcément non.

M. le P^r DUFOUR.- Cela m'étonnerait que chez les tout petits, ils mettent cela uniquement avec une petite aiguille. Ils le mettent en place en sécurisant. Je ne suis pas totalement convaincu par cela.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Vous pouvez voter comme cela vous verrez.

M. Le Président.- On vote.

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'est maintien du V ou passage à IV, et UISP, oui ou non. Et IV par rapport à FIBROGAMMIN®, qui était la demande du labo.

M. Le Président.- Oui.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Merci, nous avons 18 voix favorables au maintien d'une ASMR V, nous avons 5 voix pour la reconnaissance d'un ISP et 13 voix pour l'absence d'ISP.

(La Commission de la transparence adopte à l'unanimité sur les observations faites en séance.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est le maintien des conclusions de l'avis initial. Le chef de projet nous rappelle qu'il y a quelques observations à discuter avec vous.

Le Chef de projet.- Merci Mathilde. Je vais partager l'écran. Ce sont des observations qui sont en lien. Il y a eu des observations écrites qui vous ont été transmises, dont voici les principales qui ont été notamment abordées par le laboratoire. Vous les voyez, c'est bon pour vous

M^{me} KONE, pour la HAS.- Est-ce que tu peux zoomer ?

Le Chef de projet.- Oui, tout à fait. Les premières observations concernent finalement les critiques qui avaient été mises dans l'avis sur les modalités d'administration. Nous voulions voir avec vous, vu les discussions, si la mention du fait que les modalités de préparations différentes chez l'enfant pourraient être une source d'erreurs médicamenteuses. Le laboratoire réfute cela et souhaite la suppression. Vous êtes OK avec la suppression, vu les discussions ou vous préférez le maintenir ? Sachant que cela a été mis dans la place du médicament, dans la place de la stratégie. Dans l'ASMR, c'est un argument également et cela avait conduit à la recommandation de disposer d'une forme galénique spécifique pour l'enfant. Il faut valider le fait de supprimer toutes ces mentions.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je suggère que l'on valide ce qu'a demandé le chef de projet.

Le Chef de projet.- C'est-à-dire supprimer.

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

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord, très bien.

Un intervenant.- C'est de dire supprimer ?

Le Chef de projet.- Ce que l'on avait mis ici en rouge.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- L'expert explique qu'il n'y a pas vraiment de difficultés avec l'adaptation des dosages. Le laboratoire a expliqué qu'il n'y avait pas vraiment de difficultés, en fait qu'il y ait deux dilutions différentes. Et c'est vrai que tout au long de l'avis, vous l'avez, en premier examen, un peu pointé du doigt pour signaler ce risque, et demander un conditionnement adapté.

Pierre avait aussi confirmé que c'est assez habituel en pédiatrie d'avoir des choses un peu différentes. Ce n'était donc peut-être pas la peine de maintenir cette recommandation.

M. Le Président.- OK.

M^{me} le D^r DEGOS.- On garde cela, on fait comme l'a suggéré le chef de projet.

Le Chef de projet.- D'accord, on supprime.

Deuxième observation que je voulais valider avec vous, les discussions que vous avez eues et la proposition du bureau qui concerne la femme enceinte. Comme je vous l'ai dit à l'époque, on avait eu un RCP qui mentionnait qu'il n'y avait aucune donnée. On avait mentionné : « on peut s'interroger sur son utilisation éventuelle chez la femme enceinte dans un contexte où l'on dispose de données, bien que limitées, sur FIBROGAMMIN[®]. Finalement, on dispose désormais de données pour NOVOTHIRTEEN[®], ces données limitées.

On souhaitait vous proposer d'assouplir un peu la phrase et de ne plus le mettre en miroir de FIBROGAMMIN[®], mais c'est de faire du factuel, de citer le RCP de façon non-tronquée, contrairement à la slide du laboratoire, c'est-à-dire de mettre qu'il y a peu de données. La proposition de phrase, je vous la montre, est à droite. C'est de dire que : d'après le RCP, l'utilisation peut être envisagée pendant la grossesse, ce que si elle est...

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous pouvez le lire parce que l'on n'entend plus le Chef de projet. Vous lisez ce qu'il y ait dans ce qui est en fait le RCP .

M^{me} KONE, pour la HAS.- Le RCP précise que l'utilisation de NOVOTHIRTEEN ne peut être envisagée pendant la grossesse que si elle est clairement indiquée. On vous propose d'intégrer le RCP qui a été mis à jour récemment, qui est postérieur à votre avis, mais comme il nous a été soumis, transmis par le laboratoire, on vous propose d'intégrer cela dans le projet d'avis.

M. le P^r CLANET.- Très bonne idée.

Un intervenant.- Quelle est la signification de clairement indiqué ? Cela veut dire que le traitement est contre-indiqué ?

M. le P^r LUTON.- Excusez-moi, mais pendant la grossesse, évidemment qu'on ne donne un traitement que s'il est clairement indiqué. Il serait invraisemblable de préciser...

L'intervenant précédent.- Je l'interprète comme engageant la responsabilité...

M. le P^r LUTON.- Oui.

Un intervenant.- Mais alors là, ce n'est pas clair comme formulation.

Plusieurs personnes parlent en même temps

M. le P^r CLANET.- C'est la formulation de l'ANSM.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, c'est cela.

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'est exactement cela.

L'intervenant précédent.- Oui, mais la formulation de l'ANSM n'est pas claire.

M^{me} le D^r DEGOS.- Mathilde, a-t-on le droit de changer ce qu'a écrit l'ANSM ?

L'intervenant précédent.- Non.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Sur la partie contre-indication ou autre, c'est le RCP qui fait foi et c'est vrai que vous n'avez pas le mandat pour faire évoluer les RCP, ce n'est pas dans votre scope.

M. le P^r LUTON.- Excusez-moi, mais on ne donne pas quelque chose quand ce n'est pas indiqué.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Ce qu'on peut le faire et qu'on a déjà fait, quand vous réagissez, en commission, on peut donner l'information à l'ANSM. Là, le représentant n'est pas là, mais nous pouvons leur transmettre l'information, comme quoi vous avez réagi sur la formulation du libellé. Mais il faut avoir en tête que le libellé a remplacé ce qui est supprimé et qui disait qu'il n'y avait pas de données. Ils laissaient supposer que cela ne pouvait pas être utilisé. Là, vu qu'ils ont des données, certes qui sont limitées, c'est vrai qu'effectivement, on est tous d'accord que quand on utilise un traitement pendant la grossesse, c'est qu'il y a besoin de le faire, mais ils l'ont formulé comme cela, mais on peut leur dire clairement.

M. le P^r CLANET.- Je l'interprète comme le fait que l'AMM ne vous couvre pas. Il n'y a pas de données, c'est une prescription sous la responsabilité inaudible 3.49.23 et hors AMM, à mon avis.

M^{me} KONE, pour la HAS.- D'accord, mais cela on peut le demander inaudible 3.49.28.

Plusieurs personnes parlent en même temps

M. Le Président.- Attendez tout le monde parle en même temps, si on peut parler chacun à la suite.

M. le P^r LUTON.- Je suis désolé.

M. Le Président.- Mathilde tu voulais commenter ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- On peut faire un courrier à l'ANSM, mais comme l'enjeu c'est de libérer l'avis aujourd'hui. Je trouve que ce serait peut-être un peu dommage de retarder cela pour un mot qui est celui du RCP. Peut-être que le mieux est d'écrire que vous vous rappelez que le RCP mentionne cela, et que la commission rappelle que l'utilisation chez la femme enceinte ne peut être envisagée que si cela est dûment justifié, ou impérativement justifié. Comme cela, vous me mettez votre *wording* à vous.

M. Le Président.- Dominique tu es d'accord ?

M. le P^r LUTON.- On peut en discuter en pluridisciplinaire, c'est comme cela que cela se passe en réalité.

Un intervenant.- Le terme justifié me paraît mieux que indiqué.

M. le P^r LUTON.- Ou discuté.

L'intervenant précédent.- Oui, discuté en réunion pluridisciplinaire et justifié.

M. le P^r LUTON.- C'est bien.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est dûment justifié, après avis d'une RCP. OK, on mettrait cela et l'on source le RCP, puisqu'en accord avec le RCP, la commission rappelle qu'il y a peu de données chez la femme enceinte et que l'utilisation doit être envisagée que si elle est dûment justifiée après avis d'une RCP.

M^{me} le D^r DEGOS.- Cela me paraît bien formulé.

M. le P^r LUTON.- Excusez-moi, pour ne pas bloquer, je ne mettrai pas d'une RCP. Je mettrai une discussion pluridisciplinaire, parce qu'une RCP, c'est un truc qui a lieu toutes les semaines de façon un peu formelle, mais là, on veut juste le fait que cela a été discuté entre l'obstétricien, l'anesthésiste.

Un intervenant.- Ce n'est pas plus que l'anesthésiste, c'est aussi l'hémato.

M. le P^r LUTON.- Oui, bien sûr.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Sachant que c'est une reco.

M. Le Président.- La RCP inclut forcément tous ces gens, il me semble.

M. le P^r DUFOUR.- Le clairement indiqué à mon avis cela répond simplement au terme indication. Ce sont les indications de l'AMM clairement indiquées. Cela veut dire qu'il n'y a pas de contre-indication chez la femme enceinte. Et quand l'ANSM, mais une contre-indication, il y a clairement dans le RCP écrit : contre-indication chez la femme enceinte.

M^{me} le D^r DEGOS.- De toute façon, c'est une suggestion qu'on va faire à l'ANSM et pour le moment, il faut que l'on libère l'avis tel quel, et on verra après.

M. Le Président.- Oui, ce n'est pas si grave.

M^{me} le D^r DEGOS.- On adopte l'avis tel quel, et Mathilde vous écrira à l'ANSM pour le *wording*.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, si vous le souhaitez. On fera resigner à Pierre pour bien comprendre votre pensée.

M^{me} le D^r DEGOS.- D'accord. Suivant ? On quitte et nous allons au suivant.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, exactement.

M. le P^r DUFOUR.- Nous étions d'accord il y a un instant sur le *wording*. Nous n'avons pas besoin de reprendre le texte de l'ANSM. On était d'accord que si c'est...

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Patrick, ce qu'on proposait, en effet, et ce que l'on va faire, je le répète si ce n'est pas clair, c'est qu'en accord avec le RCP, la commission rappelle qu'il y a très peu de données chez la femme enceinte, et que l'utilisation de ce médicament n'est envisageable que si l'indication est dûment justifiée, et après avis d'une RCP.

M. le P^r DUFOUR.- Très bien.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- On s'arrête là, et comme cela on libère l'avis. On enlève tout ce qui était relatif aux recommandations, le premier point, sur la recommandation d'un conditionnement. Et l'avis est définitif, si cela vous va.

M. le P^r DUFOUR.- OK. Cela me va.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pas d'opposition ? Parfait. On enchaîne.

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