



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 juillet 2021

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. COAGADEX 250 - 500 UI (Facteur X de coagulation humain) (CT-19248)
LABORATOIRE CEVIDRA Inscription (CT)

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport. Le Docteur Nathalie Stieltjes, qui est notre expert, n'a pas de lien identifié pour la mettre en situation de conflit d'intérêts.

Michel Clanet, le Vice-Président.- On la fait rentrer. Merci.

(Nathalie Stieltjes rejoint la séance.)

Michel Clanet, le Vice-Président.- Bonjour Madame Stieltjes. On vous remercie de votre présence. Nous allons aborder l'évaluation de COAGADEX. Je vais donner la parole à notre chef de projet. Ensuite, je vous donnerai la parole pour que vous nous donniez votre avis.

Le chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Effectivement, vous examinez aujourd'hui la demande d'inscription de COAGADEX des laboratoires CEVIDRA sur la liste d'agrément aux collectivités. Il s'agit d'un concentré purifié de facteur X humain, le premier à disposer d'une AMM en France. Il est indiqué dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques, et pour la prise en charge péri-opératoire des patients atteints d'un déficit congénital en facteur X. Cette spécialité est indiquée et autorisée dans toutes les tranches d'âge.

En deux mots, le laboratoire, à l'appui de sa demande, a déposé trois études de phase III, non comparatives, réalisées en ouvert. Il a aussi déposé des données issues d'une étude observationnelle rétrospective qui inclut des patients qui ont bénéficié de ce traitement dans le cadre d'un usage compassionnel en dehors de la France. Sur la base des données déposées, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III ainsi qu'un ISP.

Sur ce dossier, nous avons reçu une contribution de l'AFH et nous avons fait appel à Docteur Stieltjes, à qui je propose de laisser la parole pour vous présenter le dossier.

Mme Stieltjes.- Bonjour. Je vous rappelle brièvement que le déficit congénital symptomatique en facteur X est une maladie hémorragique très rare puisqu'elle touche environ, on estime à moins de un million sur un million d'habitants. La transmission se fait sur le mode autosomal récessif. Seules les personnes doubles hétérozygotes, ou homozygotes sont atteintes. Il y a parfois un peu plus de patients atteints dans les populations où il y a une forte consanguinité, comme dans certaines régions d'Inde ou d'Iran. Ils ont fourni d'ailleurs souvent l'expérience clinique pour ce type de patients. Ce sont les patients qui ont des taux inférieurs à 10 %, et a fortiori ceux qui ont des taux indétectables, qui sont exposés à un risque hémorragique significatif. De ce fait, la population est déjà un peu hétérogène, puisqu'on inclut les patients avec déficit sévère et modéré. Il n'y a pas vraiment d'homogénéité dans le profil symptomatique. Notons que les déficits mineurs peuvent être exposés à un risque hémorragique en cas de grosse chirurgie ou de traumatisme. Ces patients peuvent être aussi concernés par ce traitement.

Les manifestations cliniques peuvent survenir très tôt dans la vie, ce n'est pas constant, dès la naissance, avec une hémorragie au cordon, une hémorragie intracrânienne, puis tout au long de la vie. Les saignements vont des épistaxis un peu fréquentes et difficiles à arrêter aux ecchymoses faciles, aux hématuries, mais tout cela est inconstant d'un patient à l'autre, aux saignements prolongés après blessure ou intervention chirurgicale. Dans les formes sévères, on peut avoir un profil semblable à celui de l'hémophilie sévère à modérée, avec des hématomes musculaires pour des traumatismes minimes, et des hémarthroses qui peuvent compromettre, comme dans l'hémophilie, l'avenir fonctionnel des patients.

Par rapport à l'hémophilie, les femmes sont touchées puisque c'est une maladie à transmission autosomique, à égalité avec des hommes. Chez elles, bien sûr, on a pas les problèmes liés aux règles abondantes. Ce déficit semble exposer aussi un certain nombre de femmes à des problèmes conceptionnel et surtout de grossesse, avec des fausses-couches à répétition, des décollements placentaires, et chez certaines femmes des accouchements très précoces et bien sûr des hémorragies post-partum.

Pour traiter tous ces saignements au quotidien, il y a les traitements habituels non spécifiques des maladies hémorragiques : par exemple, l'épistaxis, c'est la compression, les anti-fibrinolytiques, les hémostatiques locaux. Pour les saignements gynécologiques, la plupart du temps, c'est réglé au moyen de traitement contraceptif. C'est rare que l'on ait besoin de perfuser les femmes simplement pour des raisons de ménorragies. Dans les situations où l'on ne peut pas contrôler les saignements, on doit avoir recours aux traitements substitutifs, sinon la vie des patients peut être mise en danger ou leur pronostic fonctionnel peut l'être aussi.

Comme pour tous les déficits en facteur, il y a une 70 ans, on n'avait que la transfusion de sang total, puis il y a eu la transfusion de plasma frais congelé. Pour ce facteur, qui est un facteur vitamines K dépendant, on a depuis pas mal d'années le PPSB qui contient entre autres, outre le facteur II, VII et IX, le facteur X. A ce jour en France, c'est le seul concentré de facteurs dont on dispose.

Je rappelle que le PPSB a été, jusque dans les années 80, le traitement de l'hémophilie B. On a donc une assez grosse expérience de l'utilisation de ce médicament chez les hémophilies B sévères. C'était un médicament très intéressant. Cela a été les premiers moyens de traiter facilement à domicile, de faire des prophylaxies avec des médicaments concentrés qui n'étaient plus le plasma frais congelé. Mais on a pu se rendre compte, dans le cas de l'hémophilie B, que les patients étaient exposés à un risque thrombotique non négligeable, parce qu'on administrait trois autres facteurs, dont la prothrombine qui a une demi-vie deux à trois fois plus longue que celle du facteur IX et deux fois plus longue que celle du facteur X. Les injections répétées, notamment en contexte chirurgical ou hémorragique, exposaient les patients à des taux très élevés de prothrombine qui étaient thrombogènes, puisqu'il y a eu des dizaines de publications rapportant des thromboses, parfois même chez les enfants pour une petite chirurgie pour lesquels ils recevaient du PPSP.

Nous n'avons pas d'expérience de thrombose par le PPSPS rapporté dans la littérature avec le PPSB. Mais on peut toujours dire que c'est un risque que l'on peut craindre lorsque l'on injecte autre chose que le facteur attendu.

Pour le développement clinique de ce médicament, comme l'a résumé succinctement le chef de projet, et comme pour toutes les études de traitements substitutifs de maladies hémorragiques, on commence par s'assurer que le médicament contrôle les saignements. Très vite, et dans l'hémophilie, on commence souvent par cela, on vérifie en prévention des saignements. C'est ce qu'on appelle la prophylaxie avec des injections répétées à long terme, on prévient les saignements, notamment chez les patients qui saignent beaucoup et chez qui il y a une indication de prophylaxie.

Dans le déficit en X, c'est moins clair. Tous les patients n'ont probablement pas besoin de prophylaxie. C'est peut-être des prophylaxies temporaires dans certaines situations cliniques. L'essai clinique ne pouvait pas être aussi bien structuré que dans l'hémophilie. De toute manière, même dans l'hémophilie pour les autres facteurs, les essais cliniques sont toujours de très mauvaise qualité méthodologique, puisqu'il n'y a quasiment pas de comparateur. Mais pour les études de pharmacocinétique, on compare aux autres concentrés sur le marché pour s'assurer que le nouveau facteur a au moins les mêmes propriétés pharmacocinétiques de demi-vie et de récupération.

Sinon, c'est toujours des études ouvertes d'efficacité, l'efficacité étant jugée d'une manière très floue et très subjective, à la fois par le patient et plus ou moins objective par le médecin sur le fait que cela marche bien sur un saignement, très bien, en combien d'injection on a arrêté un saignement. Il faut savoir qu'on regroupe dans les saignements, les épistaxis, les hémarthroses et les hémorragies rétropéritonéales dire que l'on a réduit un saignement en une ou dix injections, cela n'a pas beaucoup de sens. Mais clairement, on sait bien que ces traitements doivent réussir à arrêter des hémorragies qui ne s'arrêteraient pas autrement.

Dans les essais cliniques, il y a eu très peu de patients inclus, encore une fois à cause de la pauvreté de cette population. La première étude a lieu, comme toujours, chez des personnes de plus de 12 ans ou adultes. Là, il y avait 16 patients inclus, dont 14 avaient des taux indétectables de facteur X. On ne peut pas voir l'efficacité attendue sur les saignements, qui étaient d'ailleurs dans 30 % des cas des ménorragies.

Déjà, pour l'évaluation de l'efficacité en ménorragies, ce n'est pas très facile puisqu'on considérerait que le traitement est d'autant plus efficace qu'il arrête le saignement en une injection. On ne peut pas qu'une injection de facteur X arrête les règles d'une femme. C'est une évaluation subjective de dire qu'elles ont repris un volume normal avec le traitement. Mais tout cela correspond à la vraie vie et globalement, cela marche comme attendu, sur la plupart des saignements, cela marchait en une injection, et pour les saignements plus graves, les injections étaient parfois répétées.

Il n'y a pas eu énormément de saignements sur cette période qui durait environ six mois ou 50 injections. J'ai dit qu'il n'y avait pas de comparateur parce qu'ils n'ont pas fait de comparaison. Le comparateur historique aurait pu être le PPSP. Le laboratoire a affirmé lui-même qu'il ne lui semblait pas licite de faire ce que l'on fait habituellement deux pharmacocinétiques consécutives en aveugle chez un même patient pour s'assurer qu'il a la même récupération et la même demi-vie de facteurs avec l'ancien produit et le nouveau. Je suis assez d'accord avec ce point de vue. Infliger une administration PPSB à froid à un patient, alors que l'on a un concentré beaucoup plus pur, cela n'avait pas beaucoup de sens.

En outre, on connaît globalement la demi-vie du facteur X, qui est assez hétérogène d'un patient à l'autre. Déjà, parce que c'est difficile sur une longue période de bien la mesurer, mais elle est de 20 à 40 heures connue historiquement. On a pu démontrer pour les 16 pharmacocinétiques qui ont été faites initialement qu'on avait une demi-vie entre 20 et 40 heures. On trouve que ce que l'on attendait. La récupération, c'est-à-dire l'incrémentation du taux de facteur X circulant par unité kilo injectée, et celle que l'on avait observé avec le PPSB deux unités par kilos, ce facteur X a l'air d'être correct. On a la chance qu'on l'injecte tout seul, sans ajouter de II, du VII et du IX inutiles.

Ensuite, ils ont fait une petite sous-étude comparative. Les 16 patients de l'étude ont bénéficié, après six mois de traitement ou 50 jours de traitement, ou au moins un jour d'exposition aux traitements d'une deuxième pharmacocinétique. L'idée, c'est de s'assurer qu'ils ne sont pas immunisés, peut-être d'une manière qui ne serait décelable que sur une altération de la pharmacocinétique. Là aussi, pas de signal inquiétant.

Ensuite, il y a eu une tentative d'étude chirurgicale, mais là aussi, avec de grosses difficultés de recrutement à l'évidence, puisqu'il n'y a eu que deux patients inclus sur les cinq prévus. L'un n'a eu que deux extractions dentaires et l'autre a eu des grosses chirurgies : des prothèses de genou. Cela a bien marché comme attendu. Dans les malades hémorragiques, on sait que si le facteur circule, l'efficacité est celle que l'on peut attendre en normalisant un taux de facteurs. Pour ces quelques patients, on n'a pas rapporté d'embolie pulmonaire ou d'incident comme cela, mais il n'y a pas eu d'étude précise du côté thrombolytique.

Enfin, il y a une étude chez les enfants de moins de 12 ans, et la particularité, c'est qu'ils ont sélectionné des enfants à fort profil hémorragique, puisque l'on a vu que cela pouvait être très hétérogène comme présentation. Ils ont pris des patients qui avaient soit un génotype sévère, mais aussi une indication à être traité en prophylaxie, soit parce qu'ils avaient fait une hémorragie mettant en jeu le pronostic vital. C'est vrai que quand un enfant a fait une hémorragie intracrânienne, en général on le laisse en prophylaxie avec un déficit rare, soit des enfants qui faisaient par exemple des hémarthroses à répétition. Ils ont inclus 9 patients pour qui il y a eu entre 11 et 19 prophylaxies d'au moins six mois. L'efficacité était à peu près ce que l'on peut attendre. Il y a eu quelques épisodes hémorragiques, ce qui peut arriver en cas de traumatisme, ou de choses comme cela. Mais c'est ce que l'on attendrait même dans une prophylaxie d'hémophilie. Il y a eu simplement deux injections hebdomadaires grâce à la plus longue demi-vie du facteur X par rapport aux facteurs VIII ou IX.

Finalement, que pouvons-nous retenir de tout cela ? Bien sûr, peu de patients, mais finalement, ce que l'on pouvait en attendre était là. Il n'y a pas eu d'analyse très rapprochée du risque thrombotique, et comme l'utilisation était sûrement ponctuelle, on ne peut pas démontrer et assurer la sécurité. Mais nous sommes instinctivement plus sûrs qu'avec le PPSB, pour lequel il n'y a pas eu non plus d'études d'innocuité.

Ce que je déplore un peu, c'est qu'il n'y ait pas eu d'expérience rapportée chez les femmes enceintes et chez les pathologies obstétricales de ces femmes déficitaires. Pour la première étude chez les plus de 12 ans, même, la grossesse était une exclusion. Il y a quand même eu, semble-t-il, dans l'étude deux femmes qui ont été enceintes. Toutes ne font pas des problèmes, mais nous aurions aimé que ce soit mieux documenté, mais encore une fois même

dans la littérature, on a des *case reports* qui ont d'ailleurs souvent été traités avec succès par PPSB, sans complications thrombotiques.

Mais encore une fois, si l'on doit mettre une femme enceinte sous prophylaxie parce qu'elle a fait des accidents répétés de la grossesse. Personnellement, je suis beaucoup plus sereine de la traiter avec des injections hebdomadaires, ou bi-hebdomadaires d'un facteur inaudible 2.44.42 qu'avec un facteur qui contient un mélange de produit. La grossesse est déjà un état prothrombotique qui multiplie le risque de base par dix.

Il y avait aussi une autre étude qu'a évoquée le chef de projet, que je trouve presque assez comique, dans la manière dont elle est formulée. C'est une étude rétrospective de l'utilisation compassionnelle du facteur X, qui a été faite dans cinq pays. Ils proposaient d'évaluer l'efficacité, il fallait que le médecin dise si l'efficacité avait été supérieure à celle attendue. Si grâce aux médicaments, on obtenait un contrôle des saignements, grâce à COAGADEX, si l'objectif était régulièrement atteint ou dépassé, s'il avait régulièrement atteint ou dépassé les attentes. Je trouve que c'est une drôle de question d'analyser l'efficacité d'un traitement. On ne demande jamais cette question pour antibiotiques. On ne peut faire mieux que de faire cohabiter avec du facteur X. Je trouve que c'était une étude très orientée pour démontrer que cela marchait.

On n'a pas trop de doute sur le fait que ça marche. Je vous avoue que j'ai un peu de mal à vous en dire plus. Ce produit me paraît rassurant. Je suis contente d'avoir cela dans l'arsenal thérapeutique, surtout que je vais très prochainement sans doute avoir à recommander un traitement prophylactique à ma seule patiente avec déficit sévère en facteur X, vu leur rareté du déficit, qui a déjà fait deux fausses couches plus une hémorragie très grave sur kyste ovarien lors de l'ovulation. Je serais bien plus contente de la mettre sous un produit comme cela que sous PPSB qui m'inquiétait.

C'est tout ce que j'avais à dire, et je vous remercie.

Michel Clanet, Le Vice-Président. - Merci Madame. Vous n'avez pas dit le nombre de patients en France.

Mme Stieltjes. - J'ai interrogé la base FranceCoag dernièrement. 33 patients sont inclus, sachant que l'on met dans le registre les patients qui ont jusqu'à 10 % de facteurs.

Si on interroge un peu pour avoir une idée du profil de traitement, en juin 2021. On voit les patients pour des suivis annuels, ou plus espacés lorsqu'ils en ont besoin. Au dernier suivi, il y en avait 23 qui étaient traités à la demande et 7 en prophylaxie. Pour les autres, on ne savait pas. Si on ne sait, cela veut dire qu'il ne se passe pas grand-chose, et qu'ils ne sont pas traités. Au dernier suivi, il y en avait 12, qui n'avait pas eu de traitement depuis un an au moins, voire plus. Ce sont des patients qui ne sont pas traités. Il y en a quelques-uns qui peuvent avoir besoin de traitement répété. Le PPSP ne constitue pas une angoisse horrible pour les traiter, mais on sera beaucoup plus à l'aise avec un produit pur. Cela permettra de se mettre dans les recommandations de la Fédération mondiale de l'hémophilie et du réseau européen qui est d'injecter autant que possible un concentré du seul facteur manquant lorsque l'on doit faire un traitement substitutif d'une maladie hémorragique liée à un seul déficit.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Merci beaucoup. On va écouter l'association. Jean-Pierre Thierry, c'est toi qui présentes les observations de l'association.

M. Thierry, membre de la CT.- C'est l'Association française des hémophiles que l'on ne présente plus. Elle est agréée bien entendu. Elle est vénérable, c'est l'une des plus anciennes d'associations de patients dans le réseau français. Elle a été créée en 1955.

Dans leur contribution, je ne vais pas répéter ce que Madame Stieltjes a dit sur la partie clinique, sauf que j'insiste effectivement sur les problèmes de menstruations abondantes et de difficultés rencontrées par les femmes porteuses de cette anomalie génétique.

Par contre, ils estiment que le nombre de patients vivant avec un déficit en facteur X en France est une trentaine. D'après les médecins interrogés, puisqu'ils ont interrogé des médecins et ils se sont rapprochés de deux patients qui ont eu une ATU nominative, dont apparemment à une mère de patients qui a fait une contribution, ils estiment qu'un tiers des personnes vivant avec une forme sévère sont éligibles, c'est-à-dire une dizaine de patients.

Ce qui est très intéressant, c'est la différence avec le PPSB, notamment sur la durée de la perfusion qui passe de 30 minutes à quelques minutes, ce qui est évidemment très apprécié par les patients. A la fois, il y a un problème de volume et de rapidité. Un switch a été répercuté, ce qui allège considérablement le poids du traitement pour la personne traitée.

Il y a la prise en compte effectivement d'une augmentation de la sécurité en passant à un facteur purifié par rapport au PPSB. Voilà, ce que l'on peut en dire.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Merci. Françoise avait deux questions.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Merci Nathalie, parce que c'est toujours aussi clair. Le PPSB peut-il toujours être un comparateur cliniquement pertinent ? Dans ce cadre, tu dosais le taux de facteur X lorsque tu administras du PPSB, avec le facteur X purifié quel taux faut-il avoir pour être efficace ? Ou est-ce seulement en jugeant de la survie des hémorragies ou pas que tu l'apprécies ?

La deuxième chose, c'est si tu sais pourquoi, alors qu'il y a eu une AMM en 2016, le dossier arrive en 2021 à la CT. Cela me paraît un délai relativement long.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Le chef de projet a répondu dans le tchat.

Mme Stieltjes.- Déjà, pour la question de la dose : il y a une dose standard recommandée pour le traitement de base, c'est un peu comme dans l'hémophilie. Ils recommandent 25 unités. Plus, pour traiter un accident tout venant, une hémarthrose. C'est comme dans l'hémophilie, on ne dose pas à chaque fois que l'on fait une injection, on le dose lorsque l'on a l'impression que le patient ne répond pas comme attendu, ou on le dose lorsque l'on fait une surveillance des taux lors d'injections répétées en chirurgie, ou lorsque l'on a l'impression qu'en prophylaxie, on veut ajuster les doses pour ne pas descendre trop bas, ou ne pas non plus remonter trop haut pour ajuster la dose.

Là, c'est pareil, on a une idée de ce qui est attendu, puisqu'une unité kilo injectée fera monter de 2 %. Dans la vie courante, déjà, je ne peux pas vous parler d'une manière de routine,

puisqu'il n'y a qu'une patiente et qu'elle saigne très rarement, mais quand elle saigne, c'est grave. La dernière fois qu'elle a saigné, elle s'est retrouvée à l'hôpital transfusée. Là, on dose les facteurs tous les jours pour ajuster. J'avais toujours la petite inquiétude qu'on le vire à la thrombose en essayant d'arrêter l'hémorragie. Il ne s'est rien passé de grave. L'hémorragie s'est arrêtée et elle n'a pas thrombosé.

Il y a une chose que je n'avais pas dite, mais qui est aussi un avantage. Je l'avais oublié, mais je l'avais mis dans mon rapport, c'était l'histoire du volume réduit : oui, bien sûr, c'est quatre fois plus concentré. Il y a aussi le fait que les PPSB, à l'heure actuelle, la manière dont c'est formulé, on le vend en formulant en facteur IX. Pour les autres facteurs, on a une fourchette. Quand vous avez un flacon, 500 unités de PPSB, c'est 500 unités de facteurs IX, et l'avis écrit qu'il y a entre 300 et 700 unités de facteur X. Vous voyez que pour faire une prescription de 25 unités kilo, on va dire qu'on est à 500 en moyenne, mais cela réduit la prescription. D'ailleurs, on ne sait pas quelle est la quantité de produits que l'on injecte, en sachant que l'on est dans des fourchettes larges, et que cela ne mettra pas en danger la vie des patients. Là, au moment, on saura de quoi on parle quand on injecte une dose avec un produit concentré.

Ensuite le délai, oui le chef de produit avait dit que c'est parce qu'ils ont dit qu'ils avaient eu des difficultés de production. Je ne sais pas si c'est recevable.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Inaudible 2.51.47 pas produire dans les autres pays et pas en France, c'est bizarre.

Mme Stieltjes.- Oui, c'est bizarre. Je n'ai aucune idée. Ou peut-être qu'ils n'arrivaient pas à avoir une visibilité sur la prescription, alors qu'ils auraient pu interroger FranceCoag depuis longtemps. Il n'y a pas moins de patients chez nous qu'en Angleterre. Je peux admettre que, par exemple en Inde, il y a des endroits où il y a des clusters de déficit, de maladies sévères. Peut-être que cela les a intéressés d'aller là. J'avoue que je n'ai pas la moindre idée.

Le chef de projet pour la HAS.- Cela dépend des donneurs, mais effectivement, il me semble qu'en Angleterre, il y en a davantage, bizarrement. Je relisais un avis du NICE.

Une intervenante.- Il y a beaucoup d'indien en Angleterre.

Le chef de projet pour la HAS.- Cela doit être pour cela.

Un intervenant.- Oui, il y a même des variants.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Ça dérape. Bernard, tu veux intervenir ?

M. Guillot, membre de la CT.- J'ai eu la réponse à ma question. La seule question que j'avais, c'est s'il y a des anticorps qui peuvent se développer à terme, et qui viendraient limiter l'efficacité du produit, dans la mesure où il est très spécifique. J'ai l'impression que dans le dossier, il n'y en a pas. A plus long terme, en avez-vous observés ?

Mme Stieltjes.- Nous n'en avons pas observés encore. Ma propre expérience c'est dans FranceCoag, j'ai l'impression qu'il n'y en a pas. On est sur des tellement petites séries que cela pourra toujours arriver un jour. Parce que finalement, on voit des inhibiteurs avec les autres déficits, quand le patient a une délétion complète du gène. Quand il faut 100 patients

hémophiles et pour en trouver un certain nombre, vous voyez le nombre est tout de même limité. Beaucoup n'ont pas de déficit complet. Il y a une rareté, mais c'est une chose que l'on surveille. C'est ce qui fait, comme le disait Madame Degos, que si l'on a le moindre doute sur l'efficacité, il faut s'assurer que le taux est celui attendu. On peut même faire des recherches d'antikis 2.53.23 cela se fait très facilement au laboratoire. J'ai quelqu'un que l'on a traité par facteur X. On le fait couramment.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Merci. Jean-Christophe Lega, un petit commentaire.

M. Lega, membre de la CT.- Je ne sais plus trop où j'en suis dans mes commentaires.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'était le comparateur externe sympathique.

M. Lega, membre de la CT.- On aurait préféré évidemment la randomisation de ce point, mais on peut toujours aller chercher des comparateurs externes sur des cohortes historiques et en essayant de contrôler au mieux la variation autour des caractéristiques de patients. Cela me paraît parfaitement faisable. Nous ne pouvons que regretter que cela n'ait pas été fait.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Merci. Le chef de projet n'avait pas d'éléments complémentaires qu'il voulait rajouter ?

Le chef de projet pour la HAS.- Non, par rapport aux discussions, non.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Francis Bonnet.

M. Bonnet, membre de la CT.- Vous avez en partie répondu à ma question. Je voulais savoir en chirurgie, s'il y avait un taux minimal ou un monitoring du taux de facteur X à effectuer. Finalement, a-t-on une idée entre la perfusion de facteur X versus PPSB ou PFC, s'il y a un réel avantage ?

Mme Stieltjes.- Versus PFC ou, parce que quand vous injectez un millilitre de PFC, vous amenez une unité de facteur, alors que très souvent, il faudrait amener, pour quelqu'un de 70 kilos, il faut amener 1 500 unités pour un traitement banal. Donc 1,5 litre de plasma pour apporter le facteur suffisant, cela consiste à en amener dix fois trop. C'est évident que c'est mieux d'avoir la petite quantité concentrée. Le PPSB était pas mal pour cela en chirurgie, parce qu'une infirmière peut mettre une demi-heure ou dix minutes, ce n'est pas dramatique de passer un produit plus concentré. Mais encore une fois lors d'administrations répétées, ce sera l'accumulation de la prothrombine et le côté très certainement prothrombotique.

Les taux résiduels, comme toujours, on les connaît très bien. Je trouve qu'il y a une tendance de plus en plus à cibler des taux très élevés, parce que l'on sait qu'un sujet un peu normal ne saigne pas. Comme on a des produits de plus en plus sûrs, et de moins en moins thrombogènes, cela va nous mettre dans la même situation. Mais officiellement, les taux qui sont proposés, c'est 20 à 40 % de résiduel selon le type de chirurgie. C'est-à-dire que l'on dose le facteur juste avant une injection suivante pour essayer de ne pas tomber en dessous de 20 ou 40 %. Ce taux on va encore le maintenir au moins 10 ou 15 jours après une prothèse de genou. Par contre, après une extraction dentaire, si l'on a un bon dentiste, on n'a pas même besoin de monter à 15 % de facteur. Vous voyez, c'est vraiment à adapter aux situations.

Michel Clanet, le Vice-Président.- D'accord. Serge une question courte et on s'arrêtera après la question de Catherine.

M. Kouzan, membre de la CT.- Bonjour je voulais savoir. Si l'on met des chambres implantables chez les gens qui ont un besoin fréquent de traitement.

Mme Stieltjes.- Dans l'hémophilie, c'était fréquent jusqu'à il n'y a pas très longtemps, parce que maintenant l'hémophilie A bénéficie d'une prophylaxie sous-cutanée, ce qui change tout. On a encore parfois besoin de le faire chez les hémophiles B. On le faisait chez les hémophiles A qui s'étaient immunisés justement, les enfants. Mais maintenant, cet aspect est quasiment réglé. Pour le déficit en X, comme je vous le dis, 31 en France, un chez moi, je ne peux pas vous dire. Il est possible qu'un jour, un enfant qui a fait une hémorragie intracrânienne ait besoin d'une chambre implantable s'il doit être perfusé dès l'âge de deux mois une fois par semaine, et qu'on n'a pas d'abord. C'est rarissime. Mais là, avec un produit qui n'a une longue demi-vie de 30 heures, c'est d'autant plus rarissime. On peut s'arranger avec des prophylaxies une ou deux fois par semaine. Une fois par semaine, on arrive toujours à piquer quelqu'un.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Catherine ?

Mme Simonin, membre de la CT.- J'ai une question. Vous pensez que ce médicament est un progrès pour les patients et leur sécurité, puisqu'il n'y a que du facteur X et nous n'avons pas à injecter autre chose avec ?

Mme Stieltjes.- Oui, à l'heure actuelle, on se dit que toute l'évolution dans les maladies hémorragiques s'est faite pour apporter le produit le plus spécifique chez quelqu'un qui en manque. D'une manière générale, je dirais même qu'autrefois, on traitait avec des broyats de thyroïde les gens. Chaque fois que l'on arrive à apporter la chose, bien précisément dosée, on a l'impression que l'on soigne mieux.

Que cela révolutionne complètement le quotidien du patient lui-même, je n'en suis pas certaine pour les patients qui sont traités une fois, deux fois, ou certaines fois tous les deux ans. Mais dès que ces patients sont exposés à des hémorragies graves, et qui dit hémorragies graves, dit administrations répétées. On est beaucoup plus serein avec un produit pur qu'avec le PPSB qui est historiquement et de manière démontrée, un produit qui peut faire thromboser, surtout quand il est administré de manière répétée, ou chez des patients à risque.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous allons vous remercier. C'était très clair. Vous nous avez apporté les réponses qui vont nous permettre sans doute de situer ce médicament. On vous remercie. Nous allons vous demander de vous déconnecter et nous allons en discuter entre nous et voter par rapport à son produit. Merci.

Mme Stieltjes.- Bonne journée au revoir.

(Nathalie Stieltjes quitte la séance.)

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je crois que Madame Stieltjes nous a tout dit, en particulier, le fait que ce produit est plus sécuritaire, qui est le produit unique qui apporte un certain nombre d'avantages.

Dans le contexte de notre discussion de Bureau, pour nous, il était évident qu'il y avait un ISP, qu'il y avait un SMR important. Nous discutons entre une ASMR III ou une ASMR IV, suivant que l'on considérerait que le PPSB était ou pas un comparateur. Nous avons entendu que Madame Stieltjes le considérer comme un comparateur partiel, mais pas complet. Personnellement, j'aurais plutôt tendance à considérer que c'est un produit qui apporte, malgré le caractère méthodologiquement imparfait de ce dossier, un bénéfice significatif pour les patients, comme l'ont souligné les associations. Pour moi, ce serait plutôt une ASMR III, mais c'est le vote qui va le préciser.

Si vous n'avez pas d'autres commentaires, on envisage le vote : ISP, SMR et ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 17 voix pour la reconnaissance d'un ISP, une abstention, 18 voix pour un SMR important, une voix pour une ASMR III, 8 voix pour une ASMR IV, 9 voix pour une ASMR III. C'est donc un ISP, un SMR important et une ASMR III.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Claire ou Sophie dans cette situation, dans un avenir proche, c'est là qu'il faudrait revoter ?

M^{me} Kelley, DSS.- Oui.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Est-ce inscrit dans le règlement intérieur déjà ou pas ?

M^{me} Kelley, DSS.- Ce n'est pas encore inscrit, mais se peut que cette notion de vote un peu différente fasse l'objet d'une nouvelle révision du règlement intérieur. Il y a eu des discussions qui sont encore en cours avec notamment la CNEDIM sur le libellé exact de cette motion. On vous le représentera quand le règlement sera modifié à cet effet.

Michel Clanet, le Vice-Président.- On en reste à notre façon de faire. Par conséquent, il n'y a rien a changé. Parfait. On adopte sur table, ou pas ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Juste une précision, c'est ASMR III dans la stratégie. Considérez-vous que les PPSB sont des comparateurs ? C'est important pour le libellé.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Elle nous a dit : non, que ce n'était pas un comparateur.

Claire Brotons, pour la HAS.- On les exclut du coup.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Très bien. On l'adopte ou pas ?

Le chef de projet pour la HAS.- On peut.

Michel Clanet, le Vice-Président.- On adopte sur table.