



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 juillet 2023

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. Examen extension d'indication : CEPROTIN 500 UI/5 ml - 1000 UI/10 ml (TT événements thrombotiques veineux) (protéine C humaine) (CT-20171) SHIRE FRANCE SA

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On passe au dernier dossier de l'après-midi.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Docteur Lavenu-Bombled en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Bonjour Madame et bienvenue. Merci de bien vouloir accepter cette expertise. Nous allons évaluer le médicament CEPROTIN. Notre chef de projet va présenter le dossier, puis on vous donnera la parole pour votre expertise.

Une chef de projet pour la HAS.- Bonjour. Vous allez examiner la demande d'extension de la spécialité CEPROTIN qui est une protéine C humaine dosée à 500 UI/5 ml et 1 000 UI/10 ml. La nouvelle indication par l'EMA en 2022 est « prophylaxie et traitement des purpuras fulminans des nécroses cutanées induites par la coumarine et des événements thrombotiques veineux chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C. Selon le RCP, il est à utiliser par voie intraveineuse et, dans des rares cas exceptionnels, par voie sous-cutanée.

Les revendications du laboratoire dans la prophylaxie à long terme sont un SMR important, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique de la prophylaxie à long terme et un ISP pour la prophylaxie à long terme.

Pour rappel et pour bien comprendre le contexte, l'AMM initial date de 2001 et l'indication initiale était : « CEPROTIN est indiqué dans les purpuras fulminans et les nécroses cutanées induites par coumarine chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C. De plus, CEPROTIN est indiqué pour la prophylaxie à court terme chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C lorsque l'une ou plusieurs des conditions suivantes sont présentes :

- lors d'opération chirurgicale ou de traitement invasif imminent ;
- à l'instauration d'un traitement par la coumarine ;
- lorsque le traitement par la coumarine est insuffisant ou impossible.

Dans cette indication, la commission avait octroyé à CEPROTIN un SMR important et une ASMR I par rapport au plasma frais congelés, en particulier en cause d'un risque de surcharge volémique. Il n'avait pas été voté d'ISP à l'époque.

En 2022, l'EMA a autorisé une nouvelle indication élargie à la prophylaxie à long terme. Il s'agit de l'indication que vous évaluez ce jour. À la suite de cette nouvelle indication, l'EMA a demandé à ajouter dans le traitement les événements thrombotiques veineux. Cette indication clinique fera l'objet d'une évaluation à part entière par la commission, si vous en

êtes d'accord, en demandant au laboratoire de déposer un dossier spécifique à cette indication.

À l'appui de sa demande dans la prophylaxie à long terme, les données transmises par le laboratoire sont une étude de phase I-II-III, l'étude 4005001, étude en ouvert non randomisée qui a duré 19 mois, réalisée entre 2003 et 2005 dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de CEPROTIN chez les patients atteints d'un déficit congénital sévère en protéine C. Elle a été réalisée en trois parties :

- dans le traitement des épisodes thrombotiques aigus ;
- dans la prophylaxie à court terme ;
- dans la prophylaxie à long terme des épisodes thrombotiques aigus, indication qui nous concerne.

Dans cette troisième partie, 8 patients ont été inclus et les résultats sont donnés à titre descriptif au vu de l'absence de tests qui étaient prévus. Le critère de jugement exploratoire était les épisodes de purpura fulminans et/ou des épisodes thrombotiques survenus au cours de la période de traitement prophylactique à long terme. La durée était de 204 jours. Aucun épisode n'a été observé pendant cette période.

À titre informatif, parmi ces 8 patients, 4 ont été au préalable inclus dans la partie une ou deux. Lorsqu'ils étaient dans ces parties-là, ils avaient fait 13 épisodes au total.

À titre indicatif, lorsque le traitement prophylactique à long terme était terminé dans cette étude, les patients ont fait un événement 12 à 32 jours après la fin de ce traitement. Les autres données étaient des études observationnelles dont une prospective et deux issues de la littérature. Elles avaient pour objectif de décrire l'utilisation de la protéine C, l'efficacité et sa tolérance. Globalement, les données qui concernaient la prophylaxie à long terme concernaient moins de 20 patients par étude. Le schéma d'administration était assez variable de l'une à l'autre, ainsi que la durée. Globalement, les résultats étaient en faveur de la protéine C dans l'usage en prophylaxie à long terme. Ces points seront à nouveau abordés par le Docteur Lavenu.

Le laboratoire a aussi déposé une enquête qui avait été menée auprès des médecins sur la prescription et l'utilisation en vie réelle du CEPROTIN en Europe, mais pas en France. Ils ont aussi soumis des études de cas supplémentaires.

Je laisse la parole au Docteur Lavenu-Bombled pour plus de détails sur la pathologie et son expérience.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci. Vous avez la parole, Madame Lavenu.

M^{me} le D^r LAVENU-BOMBLED.- Cécile Lavenu-Bombled, je suis biologiste hématologiste, spécialisée en hémostase, une activité de laboratoire et clinique pour cette demande d'extension.

Le déficit congénital sévère en protéines C, c'est la distinction avec les déficits en protéine C simple. Quand c'est sévère, c'est une atteinte rare et profonde de la coagulation qui entraîne des manifestations thrombotiques des petits vaisseaux et des gros vaisseaux, dès la période néonatale, voire intra-utérine, parce qu'il y a des atteintes surviennent en période pré-utérine.

La présentation clinique, c'est très classiquement un purpura fulminans lié à des thromboses dans des micro-vaisseaux qui s'accompagnent souvent de CIVD et qui arrivent dans la période néonatale, dans les 14, 48 heures, parfois même dans les 12 premières heures, avec un risque de décès, d'amputation, de gangrène, donc un pronostic grave. C'est très souvent la première manifestation.

Il peut y avoir des thromboses veineuses profondes, des thromboses classiques, des phlébites, des embolies pulmonaires, parfois des localisations plus atypiques, thrombose cérébrale, des vaisseaux rétiens, des thromboses des veines rénales mésentériques qui peuvent, comme toute thrombose, entraîner des atteintes irréversibles, notamment, à cause des thromboses cérébrales, des séquelles neurologiques, des insuffisances rénales et des décès. Il y a particulièrement des manifestations ophtalmologiques souvent développées en intra-utérin, avec cécités, pertes visuelles, des amblyopies. Les patients qui ont des déficits sévères en protéine C ont très souvent des anomalies ophtalmologiques.

La stratégie thérapeutique, c'est là où c'est compliqué à expliquer. Quand on est en urgence, il faut faire deux choses. Il faut corriger au plus vite le déficit en apportant de la protéine C, que ce soit par des concentrés de protéines C, du plasma, en associant la plupart du temps ce traitement substitutif à un traitement anticoagulant.

Une fois qu'on a passé ce cap de l'aigu qui peut prendre un certain temps, ces patients sont à risque de refaire des événements type purpura fulminans ou thrombose veineuse massive. Il faut engager un traitement au long cours, le long cours signifiant toute la vie. C'est là où il y a différentes stratégies. Soit on peut décider de substituer en protéine C pour essayer d'atteindre les taux résiduels au plus bas à 25 %. C'est le traitement recommandé par nos instances d'hémostase ou l'ISTH qui a sorti un papier du sous-comité en 2022 et les recommandations d'hématologie de l'ASH en 2018.

C'est la recommandation première n'exclut pas la possibilité des autres approches qui sont de traiter par un traitement anticoagulant pour l'instant AVK, soit avec des cibles habituelles, un INR entre deux et trois, en associant à une prophylaxie par protéine C allégée, ou faire un traitement anticoagulant avec une cible plus élevée, celle des SAPL, toujours des AVK. Pour l'instant, les AOD, il y a tellement peu de cas que ce n'est pas encore validé, mais il y a des *case report* qui rapportent l'utilisation des AOD. La quatrième stratégie, c'est la transplantation hépatique, parce que la protéine C est une protéine synthétisée par les hépatocytes. C'est parfois le dernier recours utilisé avec succès, mais avec des complications dans la transplantation hépatique.

Les comparateurs cliniquement pertinents, c'est très compliqué parce qu'on peut apporter la protéine C par le plasma, mais cela n'a pas les mêmes caractéristiques que les concentrés en protéine C. En France, on est le seul pays bénéficiant d'un autre concentré en protéine C qui est celui du LFB, le PROTEXEL. Dans les autres pays, personne n'a d'autres concentrés que le

CEPROTIN. Il n'y a pas de comparateur. En termes de couverture du besoin médical, c'est la seule AMM pour l'instant pour une prophylaxie au long cours par concentré en protéines C.

C'est une maladie extrêmement rare. Elle est estimée à 1 cas sur 250 000. C'est une estimation haute, on dit plutôt un cas sur 4 millions. C'est une maladie certes gravissime, mais rarissime. Les publications font état d'une vingtaine de cas aux USA et en Angleterre. Une étude en 2007 en France a estimé qu'il y avait à peu près 8 patients avec des taux permettant de parler de déficit sévère en protéine C. C'est impossible d'avoir des études comme vous en attendriez parce que c'est une pathologie extrêmement rare.

La demande d'extension s'appuie sur une étude pivot, des études observationnelles, différentes publications, dont deux études rétrospectives, des *case reports* et l'enquête menée par Takeda en vraie vie. Les médecins avaient été appelés à inclure tous les cas qu'ils avaient pu gérer. Si mes calculs sont bons, on a eu un retour sur 63 patients dans ces différentes études sous prophylaxie à long terme.

En termes de représentativité de la population, les données y répondent. Les patients répondent à la définition du déficit sévère en protéine C. Il y a des nouveau-nés, de jeunes adultes. Il y a des âges qui vont jusqu'à 20, 30 ans. Il n'y a pas beaucoup de publications rapportant des patients plus âgés.

Le choix du comparateur, il n'y a pas de vrai traitement comparateur hors France. En France, le CEPROTIN, il n'y a pas eu d'étude en France. Par contre, dans l'étude pivot, comme les temps d'étude en prophylaxie au long cours étaient limités à six mois, il y a des patients qui sont comparés à eux-mêmes sous deux régimes. Éthiquement, cela vaut ce que cela vaut. Mais pour nous, cela a beaucoup de valeur parce qu'on a vu que dès qu'ils repassaient sous un régime à la demande, ils avaient besoin et ils refaisaient des événements.

La pertinence clinique du critère de jugement principal, c'était la survenue de purpura fulminans, de thrombose veineuse ou de nécrose cutanée induite par la coumarine.

La quantité d'effets observés, dans aucune des études et des publications, il n'y a d'événements retrouvés tant que les patients sont en prophylaxie. Dans l'étude 400701, étude prospective observationnelle, ils n'ont pas fait remonter de données pour les patients sous prophylaxie.

En termes de tolérance, en hémostase, on est toujours très sourcilieux sur le risque d'immunisation contre une protéine que le système immunitaire n'aurait pas appris à connaître. On a beaucoup d'inhibiteurs en hémostase. Mais là, il n'est jamais rapporté d'immunisation contre cette protéine C. Pas de saignement en cas de surdosage et dans les études de tolérance, il n'y a pas eu d'événements indésirables graves rapportés au traitement.

Les seules choses qui ont été vues sont des rashes et des démangeaisons. Les événements indésirables possibles rapportés au traitement étaient des douleurs abdominales et des extrémités. Dans la RCP, ce qui est annoncé possible, ce sont des rashes et prurits par réaction d'hypersensibilité, des étourdissements, des agitations, hyperhidrose et des réactions au site d'injection.

En termes d'apports thérapeutiques du médicament sur la morbi-mortalité, c'est évident que cela permet un contrôle des événements thrombotiques et que cela permet d'avoir accès à la palette complète des propositions thérapeutiques qui est de ne faire qu'une substitution par protéine C, des AVK avec protéine C, des AVK seuls ou la transplantation hépatique. De toute façon, ce sont des traitements déjà utilisés par certaines équipes.

L'impact sur l'organisation des soins, une prophylaxie au long cours avec de la protéine C, c'est sûr que cela nécessite des injections IV ou sous cutanées pluri-hebdomadaires. Ce sont des injections assez longues chez l'adulte, il faut compter une demi-heure d'injection. Cela doit être fait par des infirmières à domicile. Il faut une éducation thérapeutique. Par rapport à un traitement par anticoagulant, on gagne en termes de surveillance biologique, même si il faut surveiller régulièrement. Il y aura probablement moins d'hospitalisations pour des récives de purpura fulminans ou de thrombose.

L'impact sur la qualité de vie, je pense qu'il est à nuancer. C'est sûr qu'il y a des injections par voie IV ou sous-cutanée. Quand on dit sous-cutanée, ce n'est pas une sous-cutanée rapide, c'est six à huit heures. En général, c'est fait la nuit et c'est pluri-hebdomadaire. Mine de rien, c'est un nombre de boîtes conséquent. Quand les gens partent en voyage, il faut pas mal de boîtes. Pour un adulte, il faut au moins huit boîtes. Cela demande une organisation de la famille ou du patient. Par contre, il y a peu ou pas de recours aux hospitalisations. Psychologiquement, je pense que c'est un aspect très sécurisant.

La place du médicament répond aux recommandations internationales. Pour la population cible, on n'a pas beaucoup d'éléments. Il y a cette publication en 2007 sur 8 patients. Franchement, on doit être entre 5 et 10 patients en France actuellement. En termes de recommandations particulières, il faut maîtriser la pharmacocinétique pour choisir le rythme et la dose des injections, surtout si c'est en sous-cutané. Dans l'enquête Takeda, 35 % de médecins rapportaient qu'ils vérifiaient mensuellement le taux de protéine C en résiduel puisqu'on essaye d'être au moins à 20 ou 25 %. Enfin, les boîtes, en plus de prendre de la place, il faut les conserver entre deux et huit degrés. Cela rajoute une couche supplémentaire de complexité.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je vous remercie de votre présentation. Des questions ?
Albert.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Vous avez abordé le PROTEXEL. Il est accessible ou il n'est pas accessible ?

M^{me} le D^r LAVENU-BOMBLED.- Excusez-moi, je n'ai pas entendu.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Je n'ai pas bien compris quel était le positionnement du PROTEXEL. Est-ce que parce que LFB a arrêté sa commercialisation ?

M^{me} le D^r LAVENU-BOMBLED.- Pas du tout. En plus, c'est celui qui est utilisé majoritairement en France. Le LFB n'a pas fait la demande d'introduire la prophylaxie dans son AMM. Je pense qu'il n'y a pas de lien.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Ce sont bien les mêmes produits, on est d'accord ?

Commission de Transparence

Examen extension d'indication : CEPROTIN 500 UI/5 ml - 1000 UI/10 ml (TT événements thrombotiques veineux) (protéine C humaine) (CT-20171) SHIRE FRANCE SA

M^{me} le D^r LAVENU-BOMBLED.- Oui, ce sont tous des protéines C plasmatiques purifiées.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Jean-Claude Daubert.

M. le P^r DAUBERT, membre de la CT.- Ma question est difficile compte tenu du très faible nombre de patients et des pratiques extrêmement hétérogènes. Aujourd'hui, on parle de prophylaxie durable, de prophylaxie au long cours. Vous nous avez expliqué que finalement, il y avait deux options, soit la protéine C en injection sous cutanée ou intraveineuse deux ou trois fois par semaine, ce qui crée une contrainte importante. Soit les antivitaminés K ou au moins la COUMADINE au long cours avec un objectif d'INR plutôt de l'ordre de trois ou quatre. Est-ce qu'on a une idée du bénéfice-risque de ces deux attitudes thérapeutiques ? Est-ce que l'efficacité d'un traitement anticoagulant au long cours est identique à celle de la protéine C ? Il y a bien sûr le risque hémorragique lié à l'utilisation des AVK, mais si l'efficacité est *a priori* aussi importante, c'est une facilité de traitement au long cours pour des adultes qui est considérable.

M^{me} le D^r LAVENU-BOMBLED.- Je suis incapable de vous répondre parce qu'il y a peu de publications avec des jeunes adultes, voire des gens plus vieux. Il est impossible pour moi de vous répondre quant à l'efficacité ou la meilleure efficacité de l'une ou l'autre des stratégies. Ce que je peux vous dire, c'est que dans l'enquête menée par Takeda aux États-Unis, il y avait 19 médecins et 23 patients. Il rapporte que 40 % des patients avaient choisi de quitter la prophylaxie pour revenir vers les AVK. En termes d'efficacité pure, il faudrait faire une étude et comparer les deux. À ma connaissance, personne ne l'a jamais fait.

La prophylaxie pose un problème. Il faut des voies veineuses pour toute la vie. Deux à trois fois par semaine avec de longues injections, ce n'est pas facile. La sous-cutanée est pas mal utilisée, mais pareil, ce sont des injections sous-cutanées six ou huit heures, ce n'est pas facile et cela peut être mal toléré. En France, j'ai essayé de refaire un petit tour de mes collègues. Je n'ai pas eu beaucoup de réponses. Je pense qu'il n'y a pas beaucoup de patients. On est plutôt sur une stratégie de traitement par AVK, soit forte dose, soit associée à une prophylaxie plus light. Pour autant, est-ce que c'est la meilleure ? Je suis incapable de vous répondre et je ne suis pas sûre que pour un même patient, il n'y ait qu'une seule stratégie pour la vie. Je l'ai expliqué à vos collègues.

À Bicêtre, je suis un patient qui a une trentaine d'années. Le choix avait été fait tout petit de le mettre dès que possible sous AVK COUMADINE parce qu'il avait des problèmes de voies veineuses. Et à l'époque, la protéine C n'était pas facile à avoir. Il est resté sous AVK avec une cible à 3,5. J'ai discuté avec lui pas plus tard qu'avant-hier. Il me dit que sa vie est chouette alors que franchement, c'est compliqué. On le surveille comme le lait sur le feu tous les mois parce qu'il y a le risque hémorragique. Dès que son traitement est déséquilibré, il fait régulièrement des épisodes de purpura fulminans qu'on traite très vite par de la protéine C pendant cinq à dix jours le temps de rééquilibrer son traitement. Ce n'est pas trop difficile, mais parce qu'il n'habite pas loin de l'hôpital et qu'on est à Paris. Les conditions sont faciles. S'il habitait au fin fond d'une montagne avec un accès difficile à un laboratoire, ce ne serait pas possible.

En termes d'efficacité, il faudrait une étude pour pouvoir le dire. On a de jeunes adultes sous

AVK qui, malgré quelques épisodes, vont plutôt bien. L'accès à la prophylaxie au long cours peut poser des problèmes de voie d'abord. Il faut laisser la possibilité de toutes les stratégies. Je ne suis pas persuadée qu'un patient ne bénéficie que d'une stratégie pour toute la vie. Je ne sais pas si je réponds à votre question.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Étienne Lengliné.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Merci pour toutes vos réponses. J'avais une question sur les taux résiduels seuils pour déclencher un traitement de prophylaxie et les taux résiduels à atteindre avec la prophylaxie. Je voulais savoir comment avaient été déterminés ces taux de 25 %. Si j'ai bien compris, il y a certains patients pour lesquels on fait une espèce de demi-prophylaxie en même temps qu'un demi-AVK. Comment vous déterminez les taux résiduels pour ces malades ? Quels sont vos objectifs thérapeutiques ? Cela va beaucoup changer la population cible à laquelle ces traitements seront proposés.

M^{me} le D^r LAVENU-BOMBLED.- Il y a probablement une population hétérogène, comme dans les hémophilies où ce n'est pas pareil d'en avoir 15 % et (inaudible) 20, 00'03'00) du tout. Les seuils résiduels à atteindre sont basés sur cette définition qui est reliée à la présence de symptomatologies cliniques. Pour ceux qui sont sous AVK avec un INR entre 2 et 3 et une prophylaxie, il est question, dans les études, de seuil abaissé jusqu'à 15 %. Je pense qu'ils se calent sur ces chiffres-là.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Madame la cheffe de projet, vous vouliez intervenir ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, je voulais apporter un détail sur PROTEXEL qui est considéré comme un comparateur. À ce jour, il n'a pas l'indication en prophylaxie à long terme. Actuellement, l'indication est en prévention lorsqu'il y a une intervention chirurgicale, donc c'est plutôt de la prévention à court terme. C'est le premier point. La différence avec CEPROTIN, c'est qu'il est dosé à un plus faible dosage, à 50 UI. Selon le RCP, il ne peut être utilisé qu'en par voie IV. Donc la possibilité du sous-cutané avec PROTEXEL n'est pas envisageable.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci. j'ai une question. Je voudrais savoir si vous considérez que la demande du laboratoire, qui est celle de la prophylaxie à long terme des purpuras fulminants, des nécroses cutanées induites par la coumarine et des événements thrombotiques est pertinente, en particulier pour les événements thrombotiques ?

M^{me} le D^r LAVENU-BOMBLED.- Je trouve qu'elle est pertinente parce que c'est l'attitude recommandée et que l'on n'a aucune protéine C dont l'AMM répond à cette injonction. Donc oui, ce serait bien que les deux produits aient cette AMM.

Ensuite, pour différencier le purpura fulminant et les thromboses veineuses, dans la population avec des déficits en protéine C sévères, la plupart du temps, cela se manifeste vraiment très tôt. Deux papiers rapportent des manifestations un peu plus tard, l'un avec des manifestations vers cinq, six mois et l'autre vers 10, 14 ans. Ce qui se manifeste vers 10, 14 ans, ce sont des thromboses veineuses et ce sont probablement des patients qui ont peut-être un taux résiduel dosable et pas une protéine C indosable.

De toute façon, quand il survient des thromboses veineuses profondes spontanées chez des enfants et chez qui on met en évidence une anomalie de la thrombophilie, on n'arrête pas les traitements. Chez un enfant de 12 ans qui fait une thrombose veineuse qui probablement pourrait être massive, on n'arrêtera pas le traitement anticoagulant ou on lui choisira une prophylaxie pour corriger son déficit en protéines C. Donc oui, je trouve pertinent qu'il y ait une AMM pour du long cours et pour toutes les manifestations possibles des déficits sévères en protéine C.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On va vous remercier et nous allons réfléchir sur ce médicament et voir comment nous le valorisons. Merci beaucoup.

Clémence.

M^{me} le D^r BASSE, membre de la CT.- C'est un commentaire. Avec 8 cas en France, comment évaluer cette molécule ? Est-ce qu'il y a un intérêt thérapeutique ? J'ai l'impression que oui, parce que c'est un autre type de molécules dans ce type de pathologie. Le SMR important, j'ai envie de dire oui. J'y repense avec le discours de ce matin. Cela m'aide, l'intérêt, le progrès. SMR, important, oui. Progrès, l'ASMR, elle-même ne peut pas l'évaluer. Est-ce que c'est mieux que ce qui existe, elle n'en sait rien. C'est vrai que la revendication du laboratoire d'une ASMR III, je ne sais pas. Un SMR important, oui. L'ASMR, je ne sais pas trop. On a envie de permettre à ce médicament de pouvoir être utilisé en alternance on-off, avec les autres possibles au cours de la vie du patient.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- À l'évidence, la stratégie paraît difficile à évaluer, ce d'autant plus qu'ils utilisent, j'ai bien l'impression, tantôt les AVK, tantôt la protéine C. C'est plus une alternative, un complément.

Sylvie, puis Clara.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur le CEPROTIN par rapport au PROTEXEL. Même s'il n'a pas l'AMM dans une indication au long cours de prévention, c'est le même produit. Ce n'est pas tout à fait le même dosage. Je me suis demandé quelles données on avait quand on a évalué le PROTEXEL. Il me semble que je n'ai pas vu de SMR, ni d'ASMR pour le PROTEXEL. Je ne sais pas pourquoi.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Sauf s'il n'a pas l'AMM.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Si. En 2002.

Une chef de projet pour la HAS.- Il n'a pas l'AMM dans la prophylaxie au long cours, mais il a bien l'AMM dans le traitement de la prophylaxie à court terme. Il a une ASMR I au même titre que CEPROTIN. C'était versus le plasma frais congelé.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Quand l'expert nous a parlé du jeune homme qui était suivi et traité, elle a bien dit qu'elle donnait de la protéine C au long cours.

Une chef de projet pour la HAS.- Son patient est sous AVK parce qu'il a des problèmes d'accès veineux, mais il a toujours de la protéine C avec lui au cas où.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Mais en ce moment, elle lui donne quoi ? C'est bien du PROTEXEL qu'elle lui donne ?

Une chef de projet pour la HAS.- Oui. Ce qu'elle expliquait, au vu de la production des protéines C humaines, parfois, ils sont en manque de produits. Parfois, ce n'est pas disponible.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, membre de la CT.- C'est ce qu'elle met dans son rapport. Avoir deux sources, c'est plus sécurisant.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- L'origine plasmatique, c'est source de pénurie.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'est une ASMR V par rapport à l'autre, qui n'a pas d'ASMR.

Clara.

M^{me} le D^r LOCHER, membre de la CT.- Ils pourraient un tout petit peu améliorer leur niveau de preuve avec des essais N-of-1 où le patient est son propre contrôle sur des périodes données parce que visiblement, ils peuvent changer la stratégie thérapeutique.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je pense que les stratégies thérapeutiques changent à vue de nez.

M^{me} le D^r LOCHER, membre de la CT.- C'est documenté.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Faire un registre. On ne peut pas faire des discussions les uns avec les autres, surtout qu'il y en a qui sont loin et qu'ils n'entendent pas.

Julien.

M. le D^r PÉRON, membre de la CT.- Le problème, c'est que l'ASMR V, comme l'autre médicament n'a pas l'indication, il est exclu. Sinon, il ne sera jamais disponible.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'était une joke. Nous en avons discuté. Nous n'avions pas très bien vu, une ASMR III ou IV. Le SMR important, oui. Ils demandent une ISP. Il y a une amélioration de la morbi-mortalité et c'est une maladie rare. Cela mérite un ISP. Je pense que cela mérite un ISP. Est-ce qu'on peut considérer qu'il y a une aggravation du parcours de soins ?

M^{me} le D^r BASSE, membre de la CT.- Trois perfusions par semaine.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- On donne une SMR par rapport à quoi ? Dans la stratégie ou vis-à-vis des AVK ?

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Par rapport à la stratégie.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Dans la stratégie qui inclut la COUMADINE. Ce n'est pas évident. Théoriquement, remplacer la protéine déficiente sans prendre d'inhibiteurs par rapport à donner des anticoagulants à des posologies importantes, c'est séduisant. Elle dit que la plupart des malades sont traités par AVK actuellement et la plupart des gens qui sont passés

en prophylaxie l'ont arrêtée. Je suis gêné pour donner une ASMR III vis-à-vis d'une stratégie pour laquelle elle semble avoir la préférence des médecins et des patients actuellement, même en contexte de pénurie du projet.

Une chef de projet pour la HAS.- Concernant l'ISP, on a pu en parler avec Thierno, il nous a donnés comme exemple la dexaméthasone qui a été utilisée pour le Covid. C'est la première dexaméthasone qui est arrivée avec l'AMM qui a été valorisée. Ensuite, les suivantes ont eu une ASMR V par rapport aux autres.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Sauf que la première protéine C n'est pas valorisée dans cette indication. La protéine C, PROTEXEL, n'est pas valorisée dans l'indication de la prophylaxie.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Non, elle ne l'a pas demandé.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On peut faire valoriser l'autre par rapport à CEPROTIN. Je n'ai pas compris.

Une chef de projet pour la HAS.- Comme CEPROTIN a la première AMM dans cette indication, on peut la valoriser. Si PROTEXEL vient avec la même indication, on le valorisera.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- La gêne, ce sont les AVK dans l'histoire parce que les AVK ne sont pas valorisés dans cette indication.

Une chef de projet pour la HAS.- Les AVK n'ont pas l'indication proprement dite.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Or, on est en train de discuter d'une stratégie thérapeutique dans laquelle on a deux types de traitements, dont des AVK. Si on met une ASMR IV dans la stratégie, cela veut dire que c'est mieux que la stratégie dans laquelle il y a des AVK. On commence par mettre une ASMR et peut-être que les autres viendront derrière pour être évalués. Dans la prévention aiguë, il y a eu une ASMR I dans le traitement aigu.

Quant à l'ISP, c'est très lourd. Il y a beaucoup de gens qui reviennent aux AVK non pas parce qu'ils ne sont pas mieux traités, mais parce que c'est trop lourd au point de vue du type de traitements. Même sous-cutané, huit heures toutes les semaines au minimum, je ne suis pas sûr que l'ISP soit justifié.

ISP, SMR et ASMR, nous votons.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- On vous propose de voter dans la prophylaxie à long terme uniquement.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- On vote dans la stratégie versus AVK ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Oui, dans la stratégie.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- En pratique, la stratégie est composée essentiellement des AVK. Cela revient un peu au même.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Est-ce qu'il y a vraiment un progrès par rapport à la stratégie ?

M^{me} le P^r CASTAIGNE, membre de la CT.- Elle a dit que quand ils étaient sous perfusion régulière de protéine C, ils faisaient moins d'épisodes de purpura fulminans que sous AVK où ils ont des accidents. Elle l'a dit. Elle a eu quelques patients qui ont été leurs propres témoins sans que ce soit très formalisé. Il y a un progrès par rapport aux AVK, mais c'est beaucoup plus dur à manier.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Les recommandations, ce sont les AVK en seconde ligne. D'abord, c'est la protéine C qu'elle nous a montrée. ISP, SMR et ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 19 votants. Pour l'ISP, 19 voix pour pas d'ISP. Pour le niveau de SMR, 19 voix pour un SMR important. Pour le niveau d'ASMR, 9 voix pour une ASMR IV, 7 voix pour une ASMR V, 1 voix pour une ASMR III et 2 abstentions. C'est une ASMR IV.

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