



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 novembre 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.

OCTAPLASLG (protéines plasmatiques humaines (CT-20333) - OCTAPHARMA FRANCE
- Examen - Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à OCTAPLASLG, avec la cheffe de projet, et Francis et Albert comme rapporteurs.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour. Aujourd'hui, vous voyez l'inscription au dossier OCTAPLASLG. C'est un plasma poudre et solvant pour solution pour perfusion. Il s'agit d'un plasma lyophilisé qui demande une inscription aux collectivités. Ce plasma a obtenu une AMM européenne décentralisée en février 2023 dans différentes indications, notamment le déficit complexe en facteur de la coagulation telle que les coagulopathies dues à une insuffisance hépatique sévère ou à une transfusion massive ; une indication dans la thérapie substitutive en cas de déficit en facteurs de coagulation ; pour antagonisation rapide des effets des anticoagulants oraux ; pour les hémorragies potentiellement dangereuses ou pendant un traitement fibrinolytique, ou pour les procédures d'échange plasmatiques thérapeutiques.

Quelques éléments de contexte, avant de laisser la parole à nos rapporteurs, à savoir qu'il s'agit du premier plasma lyophilisé avec un statut de médicament, puisque l'on dispose déjà d'un plasma lyophilisé que j'appellerai PLYO en suite, avec un statut de produit sanguin labile, qui lui est fabriqué par le centre de transfusion des armées, et qui est disponible pour l'usage non militaire depuis 2020 en quantité limitée.

Des recommandations de la SFAR ont été émises sur la place des plasmas lyophilisés en 2020 suite à cette levée de restrictions militaires.

Autre élément important, c'est qu'il s'agit d'un complément de gamme d'un plasma qui a déjà été examiné par la CT en 2016, OCTAPLASLG également, mais cette fois, solution. Il y a un plasma décongelé qui existe.

Les indications de ce plasma lyophilisé sont strictement identiques à celles du plasma congelé inscrit en 2016. A l'époque, la CT avait octroyé un SMR important, une ASMR V et n'avait pas reconnu d'ISP.

L'AMM de cette forme lyophilisée, s'agissant d'un complément de gamme, repose uniquement sur la démonstration de taux et d'activité et de facteurs comparables à ceux du PLC déjà évalué, avec néanmoins une spécificité liée à la forme lyophilisée qui explique que vous le voyez aujourd'hui en séance plénière, sur des aspects globalement logistiques, de conservation et autres, qui permettent notamment un usage extra hospitalier, ce qui n'est pas possible avec le plasma frais et congelé.

En quelques mots, mais les rapporteurs reviendront dessus. Le dossier déposé est bibliographique, avec des données uniquement dans les situations d'urgence transfusionnelles, dans un contexte de coagulopathie liée à un trauma, avec des études aussi bien en préhospitalier qu'en intra-hospitalier.

Un élément de contexte pour information, à savoir qu'en pratique, ce produit ne devrait être utilisé que dans une indication restreinte suite à une AMM dérogatoire française qui a été octroyée en juin 2023 par l'ANSM, postérieurement à l'AMM européenne, à savoir : dans l'indication situation d'urgence pour tout patient présentant un choc hémorragique ou dans une situation à risque de transfusion massive conduisant à un déficit complexe en facteur de coagulation tel que les coagulopathies. L'ANSM, si vous avez besoin, pourra répondre éventuellement à vos questions sur ce point.

La justification de cette AMM dérogatoire, c'est le fait que ce produit sera fabriqué à partir de dons rémunérés, ce qui n'est pas autorisé en France pour les MDS, et avec un besoin suffisamment couvert par les alternatives. Juste pour vous dire que le RCP européen, c'est une subtilité réglementaire n'a pas été modifiée pour autant. La CT doit bien se prononcer dans l'entièreté des indications de l'AMM européenne.

Les revendications du laboratoire dans le cadre de cette demande d'inscription : un SMR important dans l'ensemble des indications, comme la forme congelée que vous avez examinée en 2016, avec une demande d'ASMR IV dans les situations d'urgence transfusionnelles. Le laboratoire cite notamment le préhospitalier, ou pour l'intra-hospitalier, c'est l'arrivée à l'hôpital en attente de plasma décongelé, ou dans les établissements de soins et unité des soins ayant des difficultés d'accès au plasma thérapeutique congelé. Dans les autres situations, c'est une demande ASMR V.

Le laboratoire revendique également un 1^{er} pour la place de la stratégie thérapeutique, il se place en première intention dans les situations d'urgence, qui relèvent aussi d'une demande d'ASMR IV. Dans les autres situations, le laboratoire revendique une place d'option thérapeutique en cas d'indisponibilité de plasma frais congelé.

Je laisse maintenant la parole à Albert et Francis, qui sont rapporteurs sur ce dossier. Merci.

M. le Pr BONNET, membre de la CT. - OK. Merci beaucoup. Comme cela a été dit, on va focaliser ce rapport sur le problème des hémorragies graves qui entraînent effectivement un déficit en facteurs de coagulation. D'autre part, l'ensemble des études qui ont été faites et que je vais commenter n'ont pas utilisé le plasma lyophilisé en poudre, mais ont utilisé essentiellement des plasmas congelés. Enfin, le dernier point sur lequel il est intéressant de se pencher, ça va être la notion de mise à disposition et de délai d'utilisation. C'est là-dessus qu'on a focalisé l'ensemble de ces études.

Juste pour donner un élément de contexte sur la prise en charge des hémorragies graves, comme cela a été dit, il y a deux situations : les hémorragies extra hospitalières qui peuvent devenir rapidement intra-hospitalières, ou des hémorragies intra-hospitalières en première intention. Le contexte extra hospitalier, c'est la traumatologie routière, l'accidentologie, mais c'est aussi, et c'est pourquoi d'ailleurs, il y a eu un développement par le service de santé des armées, la chirurgie de guerre et les attentats.

En intra-hospitaliers, deux situations peuvent se présenter, soit des complications chirurgicales inattendues avec des hémorragies abondantes, soit tout ce qui est hémorragie du péripartum. Dans ce contexte, et notamment le contexte extra hospitalier, la stratégie de

prise en charge a évolué, notamment en France, au cours des années, vers l'idée d'une intervention rapide, transport rapide vers l'intra hospitalier avec raccourcissement le plus possible du délai de transport.

En matière de prise en charge, l'idée c'est ce que l'on appelle le *damage control*, c'est-à-dire le contrôle rapide des origines du saignement et de ses conséquences. Cela veut dire quoi ? Ça veut dire que c'est une chirurgie de contrôle d'hémostase qui devient plus sophistiquée dans un deuxième temps, mais qui est simple dans un premier temps. Et sur le plan de l'apport de dérivés du sang, c'est la transfusion précoce, peut-être même avant la survenue d'une coagulopathie par perte de facteurs de coagulation. Un élément important dans ce contexte, c'est la mise à disposition des produits dérivés du sang, d'ailleurs, qu'il s'agisse aussi bien de concentrés globulaires que de plasma.

On dispose dans ce contexte d'un certain nombre d'études. D'abord de deux études nord-américaines qui ont été publiées en 2018. La première, c'est l'étude COMBAT. Vous voyez le sigle réfère à des situations un peu particulières. C'est une étude monocentrique, randomisée 1/1, plasma versus placebo, dans un contexte préhospitalier. 65 patients ont reçu du plasma et 60 un soluté cristalloïde. La durée médiane de transport était extrêmement courte, puisqu'elle était de 19 minutes dans un groupe et de 16 minutes dans l'autre, bien que sans différence significative. Le critère principal de jugement était la mortalité à 28 jours, qui n'était pas différente : elle était de 15 % dans le plasma contre 10 % dans le groupe témoin.

Deuxième étude qui a été publiée dans le *New England*, c'est l'étude PAMPER. Cette fois-ci, c'est une étude multicentrique, qui a comparé deux groupes, 230 patients d'un côté qui ont reçu du plasma décongelé versus le traitement standard des solutés cristalloïdes. Dans les deux groupes, par contre, il y a une transfusion de culots globulaires à disposition rapide, puisqu'ils disposaient de deux culots globulaires en extra-hospitalisation.

L'autre différence aussi par rapport à la première étude, c'est qu'il s'agit d'un transport aérien avec un temps de transport médian qui était plus long, de 40 et 42 minutes respectivement. Les résultats en matière de mortalité à 30 jours étaient différents, avec une mortalité moindre dans le groupe plasma qui était de 23.2 %, versus 33 % dans le groupe contrôle. Mais surtout, ne me demandez pas les courbes ici, mais ce qu'on voit, c'est que cette différence, est surtout sur la mortalité à 24 heures, 13 versus 22, et qu'ensuite, les deux courbes sont strictement parallèles. Cela laisse à penser, si on s'en tient aux critères de l'étude que l'interventionnel précoce est l'élément qui va différencier la mortalité. La transfusion globale était aussi différente, 42 % versus 26 %.

Ce sont deux études nord-américaines, dans un contexte un peu différent, à la fois géographique et d'attitude. On dispose également en 2022 d'une étude française qui s'appelle l'étude PREHO-PLYO, publiée dans le JAMA. Cette étude a été faite sous l'égide du service de santé des armées. Même si elle est multicentrique, elle comportait des centres civils. Cette fois-ci, on avait du plasma lyophilisé, mais pas en poudre, en solution, qui était fabriquée par le service de santé des armées. On a deux groupes de patients : 68 reçoivent du plasma lyophilisé versus 66 qui en reçoivent un soluté cristalloïde.

Le critère de jugement était un peu différent. Ils ont pris comme critère de jugement l'INR à l'admission en intra hospitalier, dans un premier temps, et ils ont changé de critère et pris ensuite, dans un deuxième temps, la variation de l'INR entre le préhospitalier et l'admission hospitalière. Pourquoi ce critère ? Puisque l'idée était d'apporter des facteurs de coagulation et de voir si l'on pouvait prévenir la survenue d'une coagulopathie.

En fait, il n'y a pas de différence entre les deux groupes, avec les valeurs d'INR qui sont à 1,4. D'autre part, on a une mortalité à 24 heures qui est pertinente dans l'analyse, qui n'est pas différente entre les deux groupes non plus : 13,2 % dans le groupe plasma lyophilisé versus 9,1 % dans le groupe témoin. On a une proportion de transfusions massives qui est également comparable entre les deux groupes : 10 % versus 6 %. Dans cette étude, on avait un délai de transport assez rapide qui était inférieur à 20 minutes.

Ensuite, il y a des études peut-être moins intéressantes. Il y a une étude de cohorte, une étude française qui a travaillé sur la data base. Il y a deux data bases, une data base Ile-de-France qui concerne les polytraumatisés qui comportent plus de 10 000 patients pour celle-là et plus de 10 000 également pour la data base Nord Alpes, dont on a extrait 1 259 patients qui répondaient à des critères de traumatologies graves. On a regardé dans cette étude l'évolution du taux de mortalité en fonction du délai d'apport de transfusion. Quand ce délai est court, la mortalité est de l'ordre de 5 % versus à l'extrême de l'autre côté, pour des délais supérieurs à 180 minutes, un taux de mortalité autour de 20 %. Cette étude n'est pas directement sur l'apport de facteurs de coagulation, mais elle souligne l'importance du délai de prise en charge.

Enfin, il y a une étude que je commente à peine, qui est l'étude RePHILL publiée dans *Lancet hematology* en 2022. C'est une étude faite en Grande-Bretagne. Malheureusement, elle est tombée en plein COVID. Bien que multicentrique, comparatrice de groupes parallèles, elle a été interrompue pour défaut de recrutement en raison du COVID. Sur l'analyse qui a été faite sur les patients recrutés, il n'y avait pas de différence sur aucun des critères que j'ai déjà évoqués.

Ce que nous pouvons conclure de l'ensemble de ces études, c'est que d'une part, au moins, les populations étudiées sont pertinentes et représentatives d'une utilisation potentielle du produit. D'autre part, les études portent, comme je l'ai dit, sur des plasmas congelés/décongelés ou lyophilisés en solution. Ce n'est pas le produit dont on vous parle, mais cela n'a pas trop d'importance dans la mesure où c'est un équivalent.

Les critères de jugement, par contre, sont probablement un peu ambitieux. Par exemple, la mortalité à 30 jours qui est prise comme critère dans plusieurs études, avec des différences qui sont planifiées, par exemple dans l'étude COMBAT, d'avoir une différence de 19 % de mortalité, c'est assez ambitieux sur un seul critère qui serait par exemple l'apport de plasma de façon précoce. Il y a tellement d'éléments qui vont peser sur la mortalité que cela peut expliquer l'absence de différence entre les études.

Enfin le délai d'admission et le délai de transport est un élément important. Ça peut jouer dans les deux sens. C'est-à-dire qu'on peut comprendre, c'est un commentaire, évidemment, un patient qui a un délai long de transport va bénéficier d'un apport transfusionnel, aussi bien

d'ailleurs en globules rouges qu'en facteurs de coagulation, c'est un fait. A l'inverse, sur un délai très court et une hémorragie qui n'a pas eu le temps encore de s'exprimer, si je puis dire, complètement, et d'entraîner un déficit significatif en facteur de coagulation, un apport ultra précoce, on va le qualifier comme ça, peut avoir du mal à exprimer son intérêt, et à montrer une différence entre deux groupes parallèles.

Si on pouvait conclure dans un premier temps, on dirait avant discussion que l'impact sur la morbi-mortalité n'est pas démontré à ce jour. Par contre, sur l'organisation des soins, oui, parce que l'intérêt du plasma lyophilisé en poudre, c'est sa mise à disposition. Une étude rétrospective a été faite à l'HEGP sur le temps de mise à disposition du plasma congelé. Il était de 70 minutes. Dans la vraie vie, si je puis dire, on voit parfois qu'on a un peu de mal, et même dans un centre hospitalier de référence, d'avoir à disposition du plasma congelé rapidement. Donc le fait d'avoir un plasma lyophilisé à disposition peut être d'un grand intérêt.

C'est le cas y compris également sur des lieux qui sont extra hospitaliers, on l'a vu malheureusement en France relativement récemment, et dans des secteurs hospitaliers de petite taille où on ne dispose pas de dépôt de sang, et où on a juste des réserves extrêmement limitées.

Quel est l'impact sur la qualité de vie ? Il n'y en a pas.

Quelle est la place du médicament ? On peut considérer que comme les PFC, c'est un médicament de première intention dans la stratégie thérapeutique, et qui aurait l'intérêt d'être disponible le temps d'avoir à disposition des PFC.

Enfin, sur la population cible, ce qu'on peut dire aujourd'hui, c'est que le service de santé a utilisé 1 000 flacons par an, qu'il en fabrique 1 200 avec un potentiel disent-ils de 6 000 flacons. Si on extrapole au-delà des études, le potentiel en flacons pourrait être de cet ordre, de l'ordre de 6 000 flacons par an.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci Francis. Albert.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT. - Comme nous avons fait un rapport commun, je vais simplement appuyer sur certains points. Le premier, c'est qu'on est en train d'étudier la valorisation potentielle d'un produit en France, que nous avons la chance d'avoir une étude qui a été faite en France dans des conditions de préhospitalier. Oui, c'est militaire, mais c'est à moitié militaire, puisque c'est la brigade des sapeurs-pompiers de Paris majoritairement, et la brigade des marins-pompiers de Marseille qui ont fait les deux tiers du recrutement. Ce sont tout de même des situations de vie courante, puisque la BSP intervient sur les accidents de la vie courante. C'est donc une population représentative, des situations cliniques représentatives de notre quotidien en général.

Là, j'insiste sur ce qu'a dit Francis. Ils savaient bien que sur la morbi-mortalité, ils ne sortiraient pas. Ils ont donc pris un critère de substitution sur l'INR qui malgré tout, ne sort pas non plus. C'est un peu problématique.

En plus, cette étude a aussi un intérêt, c'est qu'elle a montré au départ, avec COMBAT et PAMPER, on avait dit plus le délai est tardif, la durée de prise en charge est longue, plus on a de chances d'avoir un bénéfice avec ces médicaments. Là, PREHO-PLYO à balayer d'un revers de manche, en considérant que l'effet temps n'intervenait pas sur le bénéfice de ce médicament.

Ce médicament est très attendu par les pouvoirs publics. Il y a les JO, l'année prochaine, ils auraient voulu l'avoir pour la Coupe du monde de rugby, ça n'a pas pu se faire.

Il y a un *board* trauma à la SFMU, la Société française de médecine d'urgence, et je les ai interrogés pour voir un peu quelle était leur position, parce qu'ils avaient travaillé sur PREHO-PLYO. La Présidente m'a autorisé à donner leurs réponses. Le Président du *board*, c'est le directeur adjoint du SAMU 69, excusez du peu Président. Il dit que le niveau de preuve du PLYO est encore médiocre, mais il garde un intérêt réel dans certaines situations, en particulier les transfusions massives et retards potentiels d'admission en *trauma center*, éloignement qui reste une réalité dans les mauvaises conditions météo empêchant un secours hélicoptéré et un patient incarcéré ou enseveli.

Ce médicament a-t-il sa place ? Oui. Doit-il être valorisé à la hauteur de ce qu'ils demandent à cette situation ? Cela me pose problème parce qu'en est, avec Clémence, en train de se gratter un peu la tête sur la lecture détaillée de la doctrine. Si l'on prend les éléments de la doctrine, notamment sur le SMR, il est difficile de donner un SMR important dans ces situations.

Mais pourquoi je suis Francis sur important ? C'était sur la place potentielle qu'on pourrait envisager si jamais il y avait une situation de catastrophe, mais que dans la vraie vie au quotidien, la place n'est pas réelle. Cette étude, certes, a été faite dans les centres urbains et pas dans les milieux de montagne. Mais tout de même, on n'a pas l'impression et même eux, les spécialistes du plan hospitalier, disent que le niveau de preuve est encore à médiocre.

Je suis un peu gêné pour valoriser ce produit à la hauteur de la demande du laboratoire. Mais pour l'ASMR, pour moi, c'est une ASMR V.

M. le Pr BONNET, membre de la CT. - Un dernier complément par rapport à Albert sur la notion important/pas important. Effectivement les études faites ne sont pas faites avec le produit, mais avec les plasmas. Si on change de critère de valorisation du SMR, cela vaut pour les plasmas qui sont inclus dans les études qu'on vient de commenter. Ça pose problème.

La deuxième chose, c'est que ces recommandations des sociétés savantes, ça vaut ce que ça vaut. En 2020, les deux sociétés et d'autres, c'est-à-dire la SFMU et la SFAR, ont émis des recommandations qui sont plutôt en faveur de l'utilisation immédiate de la transfusion de deux à quatre plasmas utilisés pour tout adulte présentant un choc hémorragique, nécessitant l'activation d'un protocole de transfusion massive, etc. C'est la position des deux sociétés officielles en 2020.

M. le Pr COCHAT, Président. - OK. Jean-Christophe.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je voulais insister sur le fait qu'il est extrêmement difficile, dans des conditions d'urgence, de démontrer quelque chose lorsqu'il y a autant de facteurs qui interviennent. Tu as insisté sur la rapidité de prise en charge. Tout le monde insiste là-dessus. Je vois sur le dernier article du *New England* sur *Prehospital damage in hospital damage*, il y a plein de facteurs : le tourniquet, les décompressions avec les aiguilles, le *FAST examination* qui est une échographie rapide qui permet de savoir s'il y a un organe intra-abdominal. On n'a pas fait allusion à l'acide tranexamique, mais cela joue éventuellement un rôle. La transfusion massive, la prévention en hypothermie et l'évacuation rapide, il y a plein de facteurs qui sont autant de facteurs de confusion, qui gênent une interprétation d'un facteur...

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Jean-Christophe, à partir du moment où c'est randomisé en double aveugle, c'est difficile. L'objectif, c'est justement de régler le problème des liens de confusion. Je parle sous le contrôle...

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- A la condition, c'est que le poids des autres facteurs ne perturbe pas ou atténue le signal. C'est ça le problème.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je suis assez d'accord.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Je suis d'accord avec Albert. C'est pour cela que le critère le plus pertinent, ce sera plutôt la mortalité à 24 heures que d'aller chercher une mortalité à 28 jours. Par contre effectivement, ensuite les études ont été faites pour mettre en évidence...

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Petit rappel historique, lorsqu'il y a 79 ans le *D-day* est intervenu, ce qui était important, c'était finalement la transfusion de plasmas lyophilisés qu'a apportée l'armée américaine, plus la pénicilline. Mais quelque part, ça a été un changement de paradigme tout à fait important. C'est une histoire qui a 80 ans, finalement, la stabilisation du choc hémorragique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Serge.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'ai une remarque et une question. La première remarque, c'est que j'ai l'impression que la taille de l'effet de ce médicament n'est pas linéaire en ce qui concerne la précocité, ou le temps d'administration. Parce qu'on a l'impression qu'il y a un seuil en deçà duquel toutes les choses sont trop précoces. L'hémorragie n'a pas eu le temps de se faire. La consommation des facteurs de coagulation non plus. On a l'impression que les essais cliniques qui ont été faits avec un temps d'intervention trop court ne montrent rien de ce fait. Il y a d'autre part l'essai clinique sur l'INR, mais l'INR est normal. Donc atténuer quelque chose de normal, c'est difficile. C'est ma remarque.

En lisant la doctrine version février 2023, je me posais la question de l'ASMR IV. Je vois dans le chapitre amélioration des conditions de soins, c'est marqué qu'elles peuvent conduire à une valorisation de l'ASMR lorsqu'une modification majeure des conditions de soins est démontrée ou attendue par la CT. Je me demandais si nous ne pouvions pas envisager tout de même, malgré l'absence de démonstration, une ASMR IV pour, par exemple, le traitement d'un choc à 200 kilomètres du centre de référence. C'est là où cela aura un intérêt.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je voulais développer ça aussi. Je suis un peu de ton avis Serge. Je voulais poser la question à Francis. Tu as insisté, Francis, sur les centres qui ne disposaient pas de culots globulaires, de plasma en urgence, c'est même sur le territoire français ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Non. Francis va dire non aussi. Tous les centres où il y a un SMUR, il y a tout de même une dotation qui est limitée, mais une dotation de plasma frais congelé et de culots globulaires en général O-. La difficulté, c'est que le sang, on peut le sortir. Par contre, pour le plasma, il faut le décongeler dans certaines conditions, il ne peut pas sortir. Ces patients finissent par arriver dans un centre. De toute façon, le fait d'avoir l'accident à 200 km par rapport à être au pied de la Pitié-Salpêtrière, forcément, ça augmente le risque de complications, d'aggravation et de mortalité forcément. On n'optimise pas tout. C'est ce que disait Jean-Christophe tout à l'heure. Il y a tous les autres paramètres qui vont intervenir, donc ça va être difficile de dire que c'est ça qui va faire la différence. Imaginez que l'on va régler le problème des accidents chez les patients qui sont en haute montagne, et encore en haute montagne ça se règle avec l'hélico, mais parfois il ne vole pas. Mais ça ne va pas se régler uniquement avec le plasma frais congelé, c'est une certitude.

M. le Pr COCHAT, Président.- La notion de non-décongélation est tout de même très importante.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Oui, sur l'utilisation. Que les choses soient claires. Ce médicament a-t-il une place actuellement ? La réponse est bien évidemment que oui, il a sa place. De là à dire que, je reprends par rapport au SMR, si on se cale sur la doctrine, c'est difficile de dire important. Je trouve que le laboratoire s'est un peu emmêlé les pieds dans le tapis, mais je pose la question à la personne de l'ANSM et à la cheffe de projet : s'ils avaient pris la situation dans la globalité, c'est-à-dire l'utilisation du plasma lyophilisé dans toutes les indications du plasma frais congelé, on ne se serait même pas posé la question, parce qu'on ne serait pas allé chercher sur cette niche. Or ils ont voulu se focaliser sur l'urgence en disant je vais obtenir une ASMR IV sur le niveau d'urgence, et là, on se rend compte que quand on regarde ça, le SMR peut difficilement être important, étant donné tout cela.

Pour moi la question, c'est le fait de pouvoir éventuellement l'utiliser en situation de catastrophe avec de multiples victimes et encore les catastrophes auront lieu dans les centres urbains, donc l'accès aux soins n'est pas tout à fait le même. En ce sens, cela mérite-t-il d'avoir un SMR important ? Je ne sais pas. La doctrine ne dit pas cela.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Je voudrais juste nuancer un peu le non. Oui effectivement, des produits dérivés du sang sont disponibles, y compris dans les petits centres, mais après, il y a aussi des problèmes de quantité. Les réserves sont souvent limitées.

La deuxième chose, c'est sur le résultat. Le problème ce n'est ni trop tôt ni trop tard. C'est-à-dire si c'est trop tôt, effectivement, ça ne sert à rien. Si c'est trop tard qu'on est devant une coagulopathie, on sait très bien que ça entretient le saignement, et qu'à un moment donné, on a du mal à rattraper les affaires.

Il y a un élément cette fois-ci très subjectif, c'est que quiconque s'est trouvé dans une situation en face d'un patient qui a une hémorragie majeure, dramatique et qui ne dispose pas tout de

suite des produits qui seraient substituables rapidement, conçoit une certaine anxiété, un certain stress qu'il faut prendre... Ce n'est pas du tout scientifique ce que je dis, mais c'est une réalité de terrain. C'est-à-dire qu'en face d'une hémorragie massive, on aime bien avoir quelque chose à remplir, on serait prêt à prendre n'importe quoi.

Mais en l'occurrence, le fait qu'il y ait à disposition un plasma, en l'occurrence lyophilisé, avec des délais qui sont tout de même plus rapides, c'est tout de même un plus. C'est bien d'avoir des plasmas décongelés, mais dans l'ambulance SMUR, comme l'a dit Albert, le temps de le décongeler, etc. Le temps de préparation du plasma lyophilisé en poudre est plus rapide. Ce sont les petits détails de la vie quotidienne.

M. le Pr COCHAT, Président.- Dans le contexte, c'est tout de même extrêmement important.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Par rapport à ta remarque, Pierre, de l'accessibilité, il ne faut pas oublier que les dotations sont tout de même limitées. Francis a dit au départ, vous ne l'avez peut-être pas entendu, c'est que normalement, pour que ce soit efficace, c'est un pour un, c'est-à-dire un rouge, un blanc, un rouge, un blanc. Or le rouge est sur des situations extrêmes. Il y a une dotation, mais cette dotation est limitée. Ce n'est pas parce que vous allez mettre du PLYO et que vous allez avoir en quantité, si vous n'apportez pas de globules rouges, vous pouvez mettre tous les facteurs de la coagulation, vous ne réglerez pas le problème. Cette notion de limitation de quantité et de le remplacer par du PLYO, oui, mais ça ne règle pas tout.

M. le Pr COCHAT, Président.- Mais il fera moins bien que du plasma lyophilisé.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Mais je suis d'accord, je répète, je suis convaincu de l'intérêt de ce produit, mais là, on n'est pas là pour dire si on est convaincu. L'AMM, ils l'ont eue. On est là pour dire comment faut-il valoriser ce produit ? Or, valoriser ce produit de manière importante, je ne vois pas comment.

M. le Pr COCHAT, Président.- A travers l'ISP.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- On a regardé avec la cheffe de projet, qui va répondre, mais on a regardé aussi les critères de l'ISP, et il ne rentre pas dans les critères de l'ISP.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Sauf à accepter le fait d'un impact sur la morbi-mortalité attendu, et non pas démontré effectivement.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Quand trois quarts des études sont négatives sur la mortalité, on ne peut pas dire que c'est attendu, tout de même. Ou on va nous rire au nez.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- L'ISP est illusoire. Mais je répète l'argument qui est tout de même que les études sont faites avec des produits qui ne sont pas celui dont on parle. Cela veut dire qu'à ce moment-là, on va dégrader le SMR de ces produits, en l'occurrence les PFC.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le bureau proposait important V, et éventuellement, j'en parlais avec un chef de projet à l'instant, une valorisation par l'ISP. Mais si c'est bénéfice attendu sur

la mortalité, c'est vrai qu'on ne peut pas le dire. On peut peut-être dans la formulation qu'on va mettre le valoriser, mais ça n'apportera rien.

Caroline Matko.

M^{me} MATKO, ANSM.- Excusez-moi. Je voulais juste apporter une petite précision sur l'équivalence avec les plasmas congelés. C'était un peu justement tout le support du dossier d'AMM qui a été évalué au niveau européen. C'est vrai que là, comme la demande a été déposée comme une extension de gamme avec une nouvelle présentation, tout le dossier visait à démontrer l'équivalence entre cette forme PLYO, cette forme lyophilisée et la forme décongelée d'un plasma congelé classique. C'est vrai que sur le plan BR et AMM, l'évaluation a mené aux conclusions de dire que les deux produits étaient strictement équivalents : un PLYO reconstitué et un plasma congelé/décongelé.

C'était juste pour apporter ce petit point. Si vous avez des doutes sur les AMM dérogatoires, je suis vraiment disponible, il n'y a pas de souci là-dessus.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je comprends et je vous remercie de cette précision, mais je trouve que c'est dommage de ne pas valoriser cet aspect de non-décongélation. J'insiste lourdement, mais en pratique, pour avoir fricoté un peu avec les urgences, c'est tout de même quelque chose d'essentiel, et je ne vois pas bien comment le valoriser. Serge

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Une ASMR IV. Parce que c'est marqué...

M. le Pr COCHAT, Président.- Ça se discute, je suis d'accord. Le problème, c'est la documentation de l'ASMR IV.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Il n'y a pas de documentation, mais les essais démontrent que si on fait les choses trop tôt, ce n'est pas encore arrivé, et trop tard. Il y a une fenêtre d'opportunité qui a été balisée, mais pas documentée.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ecoutez, je propose qu'on passe au vote sur cette base. Il y a une demande d'ISP, je vous demande donc de vous prononcer aussi sur l'ISP.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Juste une dernière remarque, parce que cela n'a pas été dit. Personnellement, je vais mettre important et pas modéré, étant donné ce que j'ai dit. Pourquoi ? C'est que la caractéristique de ce produit, c'est qu'il peut être utilisé, quel que soit le groupe sanguin. Alors que le plasma frais congelé, il doit être iso-groupe. En termes de facilité et d'accès, cela me paraît être un point important.

Un chef de projet pour la HAS.- Juste une précision pour l'ISP, la notion d'attendu aussi peut-être prise en compte. Si vous estimez que dans les situations où on a réellement besoin de ce médicament, est-il attendu ou pas ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Il y aura toujours, pour tous les médicaments, des situations où il va y avoir une niche de quelqu'un qui va pouvoir en bénéficier. Bien évidemment, mais je crois que c'est valable pour tous les médicaments, il y a toujours un patient qui va bénéficier de quelque chose. Oui, il est attendu pour quelqu'un qui va vouloir

faire le tour du Mont-Blanc et qui va se casser la Jambe avec une fracture ouverte et qui va avoir besoin d'être rempli, et qu'il fera mauvais temps, que c'est un jour comme aujourd'hui, que l'hélico ne va pas pouvoir décoller, qu'il va falloir 24 heures pour aller jusqu'à lui. Bien évidemment que potentiellement, ça peut être intéressant. Mais doit-on parler en termes de santé publique sur la globalité, ou doit-on toujours aller chercher la niche parce qu'on veut à tout prix valoriser un produit ? Je ne sais pas.

M. le Pr COCHAT, Président.- Etant donné tout ce qu'on vient de dire, c'est vrai que c'est un peu embêtant de le noter, de l'évaluer exactement comme les autres. C'est vrai, je suis sensible à cela, mais je n'ai pas de solution pour autant. Je suis sensible à cela parce qu'il a un intérêt spécifique, pratique.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Quand on a discuté du dossier avec Francis et la cheffe de projet, moi aussi j'étais dans cette position. Je ne pouvais pas mettre W, et on avait discuté sur l'ISP. Quand on a repris les critères de l'ISP, on disait on ne peut pas, ou on ne respecte plus la doctrine à ce moment-là.

M. le Pr COCHAT, Président.- Allez, on va voter.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Excusez-moi, un instant s'il vous plaît. C'est sur l'AMM européenne ou sur l'AMM française ? Parce que sur l'AMM européenne, ce n'est pas la même chose que l'AMM française. Sur quoi on se prononce ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Il me semble que réglementairement, c'est la française.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, c'est l'AMM européenne. Je ne sais pas si Caroline Matko a des éléments, parce que c'est d'un peu.

M. le Pr COCHAT, Président.- Caroline.

M^{me} MATKO, ANSM.- Pour moi, côté ASM, l'AMM dérogatoire a remplacé l'AMM qu'on avait faite pour appliquer l'évaluation européenne. Pour moi, les indications de l'AMM européenne ne sont pas valables pour la France. On a une AMM spécifique dérogatoire qui est venue remplacer l'AMM qui avait été initialement délivrée. Je ne me suis pas plongée sur le côté HAS, mais pour moi, factuellement, le produit ne sera disponible que dans l'indication et dans la forme, puisque ce n'est que du format B de l'AMM dérogatoire française.

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela paraît logique.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il faut croire que c'est une subtilité que n'a pas le laboratoire. L'inscription est dans toutes les indications réglementaires...

M. le Pr COCHAT, Président.- Il n'y a pas un côté réglementaire là-dessus ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Certainement, en interne on l'avait évoqué, on avait dit qu'il fallait que vous vous prononciez dans toutes les indications.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Autant se prononcer dans le même périmètre réglementaire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, il vaut mieux se prononcer dans le périmètre plus large, c'est sûr, quitte à réduire secondairement, si c'est administratif. On y va.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Pour l'ISP, nous avons 14 voix contre, 8 pour. Pour le niveau de SMR, 20 voix pour important, 2 voix pour modéré. Pour le niveau d'ASMR, 20 voix pour le niveau V, 2 voix pour le niveau IV. Pas d'ISP, SMR important, ASMR V.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK, très bien. Merci.

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