



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 31 janvier 2024

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 — FERINJECT

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous poursuivons. J'espère que les experts seront là aussi synthétiques avec FERINJECT pour l'extension d'indication à nouveau présentée par notre chef de projet avec, comme expert Jean-Christophe Mercier, Patrick Niaudet et Sylvie Chevret.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce deuxième dossier est donc une extension d'indication à la population pédiatrique. Le laboratoire a obtenu une extension aux patients atteints de carence martiale âgés de 1 à 13 ans, qui correspond à des modifications du RCP datant du 15 mars 2023 qui ont impacté les rubriques « posologie » et « données cliniques ». Le laboratoire revendique chez ces patients un SMR important, une ASMR V dans la prise en charge et un ISP.

Concernant la stratégie thérapeutique, les recommandations françaises de pédiatrie recommandent avant toute supplémentation médicamenteuse en fer de rechercher des causes curables et réversibles de la carence martiale et si aucune cause curable n'a été trouvée, le traitement habituel de première intention médicamenteux est la supplémentation par voie orale et les indications du fer intraveineux sont limitées au cas où le traitement oral a été un échec, ou dans certains cas bien spécifiques, comme par exemple l'anomalie congénitale de l'absorption du fer, ou les maladies inflammatoires du tube digestif.

De quelles données disposons-nous à l'appui de cette demande d'extension ? Nous disposons d'une étude de pharmacocinétique de phase 2 qui a servi à la demande d'AMM et à l'établissement de la posologie et d'une étude de phase 3 de supériorité multicentrique, ouverte, randomisée qui a comparé le carboxymaltose ferrique versus du fer oral chez 79 patients âgés de 1 à 17 ans et qui étaient atteints d'anémie ferriprive avec une hémoglobine inférieure à 11 grammes par décilitre et des taux de ferritine définis à 300 nanogrammes par millilitre, associés à un coefficient de saturation de la transferrine à moins de 30 %.

Le critère de jugement principal était un critère intermédiaire qui était la variation du taux d'hémoglobine entre J35 et l'inclusion. Là, il n'y a pas de différence qui ait été observée entre les deux groupes. Devant l'absence de démonstration de cette supériorité, le laboratoire a réalisé une analyse post hoc de non-infériorité, qui présente de nombreuses limites méthodologiques compte tenu de son caractère post hoc sur lesquelles le Professeur Chevret reviendra tout à l'heure.

Pour ce qui est des critères de jugement secondaires, ils étaient exploratoires. La qualité de vie n'a pas été étudiée. Pour ce qui est de la tolérance, il y avait 35 % des patients qui ont présenté des effets indésirables dans le groupe carboxymaltose ferrique versus 26 % dans le groupe fer oral. Les principaux effets secondaires du groupe FERINJECT étaient l'hypophosphatémie, les vomissements et l'urticaire. Dans le groupe fer oral, c'était la constipation. Il n'y a pas eu d'événement indésirable grave. Selon le RCP, le profil de sécurité des enfants est comparable à celui des adolescents.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise des professeurs Mercier et Niaudet pour l'expertise pédiatrique, qui ont réalisé un rapport commun, et du Professeur Chevret pour l'expertise biostatistique. Il n'y a donc pas eu de contribution d'associations de patients.

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

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Pour essayer d'aller vite, le premier point qui est important, c'est que si vous prenez le carré bleu qui considère les carences martiales, il y a en fait quatre stades de sévérité croissante. D'abord, le stock martial est suffisant, puis on arrive à un concept de déficience en fer, et ensuite, avec une anémie. Par conséquent, il y a toute une gradation que vont analyser les marqueurs biologiques de cette carence martiale, d'abord l'hémoglobine, le taux de ferritine, la saturation en transferrine et les réticulocytes.

Nous disposons de deux publications qui insistent sur le fait que d'une part, les taux de ferritine, d'hémoglobine et de VGM varient avec l'âge de la vie entre 0-7 jours, 8-30 jours, 1 à 3 mois, 4 à 9 mois, 9 à 24 mois et la population sur laquelle on se focalise actuellement, qui est celle de 2 à 16 ans, avec un marqueur de ferritine entre 10 et 99 microgrammes par litre.

L'OMS définit la carence martiale comme une ferritine sérique inférieure à 12, l'American Academy Of Pediatrics comme une ferritine inférieure à 12 chez les moins de 5 ans et inférieure à 15 chez les plus de 5 ans. Ce papier publié récemment dans le Journal of Pediatrics montre que chez 1 257 enfants qui étaient, eux, âgés de 12 à 36 mois et qui vivaient dans la région de Toronto - ce ne sont pas des enfants qui sont en Afrique, mais au Canada - si on met le taux de ferritine en regard du taux d'hémoglobine, il y a une proportionnalité jusqu'à un taux de 20 microgrammes par litre et ensuite un plateau, ce qui permet, dans cette tranche d'âge, de montrer qu'il y a un continuum de gravité croissante entre le taux de ferritine bas et les conséquences sur l'hémoglobine.

La prévalence d'une carence martiale a été considérée comme extrêmement basse chez des enfants français. Ceci est une surveillance chez des enfants qui étaient hospitalisés pour saturnisme. Ce sont les résultats de 143 hôpitaux en France et dans les territoires d'outre-mer. Cette fréquence est de l'ordre de 3 %, ce qui veut dire que la carence martiale absolue est véritablement faible chez les enfants français.

Ce qui est aussi intéressant, c'est de voir que ces deux études qui ont été publiées dans le Lancet Haematology en 2017 comparent la façon de donner des suppléments ferreux par la bouche soit de façon consécutive soit un jour sur deux. On voit que, chez des femmes qui sont en carence martiale, la supplémentation en doses divisées va augmenter les taux de sérum hématine et va réduire l'absorption orale. Par conséquent, il est probablement préférable de donner des suppléments ferreux en des jours alternatifs, c'est-à-dire un jour sur deux, pour favoriser l'absorption.

Ce papier qui a été publié dans le New England Journal of Medicine de 2015 essaie d'établir des indications pour une thérapeutique parentérale. C'est évidemment lorsqu'une supplémentation orale ne suffit pas à corriger la carence martiale. Ce sont éventuellement les rares cas où on a besoin de rapidement corriger cette carence martiale et ceci est surtout vrai dans les insuffisances rénales chroniques où ces patients sont traités par érythropoïétine, surtout s'ils sont en hémodialyse. Par conséquent, il y a plusieurs préparations pour une

utilisation intraveineuse : le gluconate ferrique, le VENOFER qui est une sucrose ferrique et le carboxymaltose ferrique, nous l'avons dit lors de la précédente audition.

De quoi disposons-nous ? Nous disposons d'une phase 3 de FERINJECT versus sulfate ferreux oral. Les critères d'inclusion étaient une hémoglobine inférieure à 11, un coefficient de saturation de transferrine inférieur à 20 % et une ferritine inférieure à 300 nanogrammes par litre. En dépit de 8 semaines de traitement oral et qui posent le problème de la compliance thérapeutique, cette étude a été faite dans quatre pays, aux USA, au Canada, mais surtout en Pologne et en Ukraine. 61 patients, soit 78 %, avaient de 13 à 17 ans et 63 patients, soit 80 %, étaient des adolescentes qui avaient des métrorragies.

Les posologies de fer étaient non équivalentes puisqu'on a comparé le carboxymaltose ferrique à deux fois 15 milligrammes par kilogramme en deux doses à 7 jours d'intervalle à 6 milligrammes par kilogramme par jour per os en deux doses fractionnées ou un comprimé per os en fonction de l'âge. Il y avait un petit encart dans les 250 pages expliquant que si la tolérance digestive était moindre, on pouvait réduire de moitié la posologie.

Les deux résultats essentiels de cette étude randomisée, c'est qu'on voit premièrement l'hémoglobine à 9 dans la baseline et on se demande pourquoi la thérapie orale de ces 56 jours ou 8 semaines n'a pas normalisé l'hémoglobine, et que, que ce soit avec la thérapie intraveineuse ou par la thérapie orale, on a exactement la même correction de l'hémoglobine. Par contraste, on a une montée considérable de la ferritine à J14 qui va ensuite se normaliser par rapport au traitement oral.

Par conséquent, cette étude n'est pas très convaincante, d'une part parce que les critères d'inclusion n'ont probablement pas été respectés et deuxièmement parce que les posologies de fer ne sont pas équivalentes. Enfin, la correction de l'hémoglobine est similaire et le pic de ferritine est la rançon de l'administration intraveineuse de ce FERINJECT.

Par conséquent, nous sommes très hésitants à recommander un SMR modéré, voire même un SMR insuffisant vu la médiocrité de la démonstration. L'ASMR est de toute façon de niveau V et il n'y a pas d'ISP.

Quelque part, la question qui se pose est celle des comparateurs cliniquement pertinents. VENOFER est largement utilisé hors AMM depuis 1998 chez l'enfant, notamment hémodialysé. La population cible revendiquée par le document du laboratoire est très exagérée puisqu'ils parlent de 100 000 enfants de 1 à 13 ans qui pourraient bénéficier de cette thérapie. Je rappelle que dans l'avis HAS de 2010, on parlait seulement de 80 000 adultes.

En fait, cette population devrait se limiter en pratique éventuellement aux ex-grands prématurés, aux enfants en insuffisance rénale chronique, aux enfants en nutrition parentérale, aux enfants avec une rarissime anomalie congénitale et réfractaires au fer. Quant aux adolescentes avec ménométrorragie récurrente, la majorité d'entre elles devraient relever d'un traitement martial per os sans forcément la nécessité d'un besoin du FERINJECT.

Voilà notre réflexion. Nous sommes prêts à répondre à toutes vos questions mais nous n'avons pas été très emballés par ce dossier comme vous pouvez l'imaginer.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Ton « nous » laisse penser que tu parles au nom de Patrick aussi.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Bien sûr et il peut réagir et compléter tout ce que j'ai mal dit.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je n'ai pas grand-chose à dire, si ce n'est que la population qui a été incluse dans l'essai était supposée ne pas avoir répondu au fer oral pendant un certain temps et de façon très surprenante, quand elle rentre dans l'essai, elle répond favorablement au traitement per os.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Cherchez l'erreur.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Cherchez l'erreur. Concernant la population, tu parles des enfants en insuffisance rénale. En fait, ils ne sont pas inclus dans la demande d'extension, donc cela concernerait encore moins de patients. Ce dossier est vraiment mal ficelé. Nous allons peut-être laisser la critique méthodologique. En plus, les critères d'inclusion avec la ferritine et le coefficient de saturation qui sont franchement élevés laissent penser qu'un certain nombre de ces patients n'étaient pas forcément vraiment carencés.

M. le Pr COCHAT, Président.- Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais aller très vite puisque tout le monde a envie que ça s'arrête. Je ne vais pas revenir sur le fait qu'il y a eu des erreurs d'inclusion. Le critère de jugement principal était la variation d'hémoglobine à J35. Il y a donc une gestion des données manquantes qui est variable et qui fait l'hypothèse que les enfants qui n'ont pas la mesure ressemblent aux autres.

Effectivement, l'essai est négatif. Il n'y a pas de questionnement. On n'est pas versus placebo, mais versus du fer oral et la différence observée est de 0,3 alors qu'ils attendaient 1 gramme de différence en moyenne sur cette variation.

Ils sont passés de manière post hoc. Là encore, la nature a horreur du vide donc ils ont proposé de faire une analyse de non-infériorité. Vous n'en avez pas parlé, mais je dois avouer que c'est intéressant. Ce n'est pas différent donc on essaie de voir si ce n'est pas non-inférieur.

J'ai regardé et je vous ai remis les références des points à considérer quand on veut passer de la supériorité à la non-infériorité. C'est beaucoup plus fréquent dans l'autre sens. La première chose, c'est de l'avoir prévu dans le protocole, mais malheureusement cela n'a pas été fait, ce qui fait qu'on ne sait pas trop d'où sort la borne de non-infériorité, la marge qui est définie à 0,5, sauf peut-être à avoir regardé l'intervalle de confiance pour arriver à des données compatibles.

Il y a le fait que cette marge doit avoir été fixée relativement à un comparateur qui est efficace, et là je pense que c'est bon, et le fait qu'il faut avoir une estimation sur la population non seulement en ITT, mais en per protocole, pour s'assurer que les deux résultats sont cohérents.

Enfin, quel est le bénéfice par ailleurs ? Je ne résiste pas, en tant que « maman », puisque c'est ainsi que vous m'appellez parfois, à questionner la voie injectable dont vous aviez parlé sur les

vaccins. Je me demande pourquoi ici, tout d'un coup, vous ne vous interrogez pas sur les mamans face à leur enfant qui devrait avoir une injection plutôt que du fer oral, mais c'est une petite plaisanterie de fin de séance.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous ne sommes pas friands de cela, je te rassure. C'est le frein que les pédiatres mettent à l'utilisation du fer sous cette forme-là.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Comme personne n'en a parlé, je voulais quand même le mentionner.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est vrai.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Bien sûr.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ai une micro-question surtout à Patrick. La question est vraiment à la marge. On a signalé des hypophosphatémies. Premièrement, je ne comprends pas bien comment. Deuxièmement, était-ce des hypophosphatémies cliniquement significatives ? Y a-t-il des données là-dessus ?

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- J'ai aussi noté cela. Ce fait, dans l'essai, ils ne l'ont pas retrouvé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais c'est un effet secondaire rattaché à l'utilisation de ce fer et je vous avoue que je ne comprends pas vraiment.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je pense en plus que cela doit être encore moins fréquent dans l'insuffisance rénale.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Bon, ok. Elisabeth ?

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- J'ai une question. L'intérêt du FERINJECT c'est la rapidité d'administration versus le VENOFER, et éventuellement la tolérance même s'il faut le passer relativement lentement par rapport à ce qui est recommandé, à savoir quinze minutes pour une perfusion, et vous n'avez pas du tout retenu de type d'intérêt.

C'est-à-dire que dans un cas, c'est une perfusion très rapide, et dans le cas du VENOFER c'est plusieurs heures. Par ailleurs, il y a les effets indésirables du fer par voie orale, et je pense en particulier à la constipation - je ne sais pas si c'est une problématique pédiatrique -, mais qu'il n'y a pas avec le fer injectable. Vous ne parlez pas du tout de cela. Est-ce que cela signifie pour vous que ce ne sont pas des apports en termes de thérapeutique ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Par rapport à la population qui a été traitée dans l'essai, c'est-à-dire essentiellement des adolescentes avec ménorragie, nous ne voyons pas l'intérêt du FERINJECT par rapport à un apport de fer par voie orale.

Par contre, il y a quelques indications possiblement où le fer injectable est utile : tous les enfants avec MICI, par exemple, qui n'ont pas l'utilisation par voie orale, et éventuellement les hémodialysés, mais ceux-ci n'étaient pas revendiqués. Il y a probablement une petite niche pour qu'il y ait du fer injectable et que le fer injectable soit plutôt du FERINJECT que le

VENOFER. Pourquoi pas ? C'est la même compagnie qui commercialise les deux, je vous rappelle.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Tu ne crois vraiment pas que cela peut améliorer l'observance ? Franchement, je ne sais pas si tu as déjà pris du fer par voie orale à bonne dose pour que cela remonte relativement vite. Ce n'est pas toujours bien toléré au plan digestif. C'est une réalité. Sincèrement, je ne parle pas de toutes les carences martiales, mais tu ne penses pas que pour une adolescente de 15 ans qui a besoin de fer et qui ne va pas le prendre si elle est constipée ou des choses comme cela, ce serait un intérêt du produit ?

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Nous sommes bien d'accord là-dessus, mais ils ne démontrent pas cela dans leur étude. Cela ne veut pas dire que cela n'a pas un intérêt. C'est sûr que le fer injectable chez certains enfants a un intérêt.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Le fer oral ne donne pas de choc anaphylactique.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Le fer intraveineux ne donne de choc anaphylactique que quand il est administré trop rapidement. Donc pour ce qui est du VENOFER, c'est au moins 2 heures et le plus souvent, plutôt 4 heures, voire 6 heures. Cela dépend. Pour le FERINJECT, en tout cas chez l'adulte, ils recommandent 15 minutes pour 500 milligrammes et on ne le fait pas en moins de 30 minutes et on n'a jamais de souci. Si on le fait rapidement, effectivement, on peut avoir des malaises qui peuvent aller jusqu'au choc anaphylactique, mais le choc anaphylactique est extrêmement rare.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Mais cela arrive, d'expérience.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- La précaution est peut-être de commencer par du fer oral et de ne réserver le fer injectable qu'après.

Un chef de projet, pour la HAS.- De toute façon, c'est l'AMM. On peut l'utiliser uniquement quand le fer oral est contre-indiqué ou qu'il y a eu un échec du traitement par voie orale.

M. le Pr COCHAT, Président.- Dans la pratique, je ne vois pas beaucoup d'indications pédiatriques ou de pédiatres qui commenceraient directement par les injectables, pour les raisons que tu as données, Elisabeth.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Absolument.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Je voulais quand même l'avis des pédiatres là-dessus parce que chez l'adulte, ce sont les raisons qui sont le plus souvent invoquées en cas de carence martiale hors les causes comme l'insuffisance cardiaque ou le préopératoire qui risque de saigner, etc. L'intérêt réside essentiellement là-dedans.

M. le Pr COCHAT, Président.- Au temps pour moi, ce n'est pas toi qui avais dit cela, c'est Sylvie qui avait dit qu'on aimait bizarrement la forme injectable, mais non, elle vient toujours après la forme orale. Par raison et par pratique, on commence toujours par la voie orale, quelle que soit l'indication. C'est en cas d'insuffisance ou d'échec qu'on discute la voie injectable.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je n'ai pas dit que vous l'aimiez, j'ai dit que vous n'aviez pas mis en avant le fait que vous n'aviez pas envie de voie injectable.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je maintiens qu'on n'aime pas la voie injectable et qu'on n'aime pas bien ces traitements, mais souvent on est coincé et on est amené à l'utiliser.

Le Bureau avait été plus optimiste que tous ceux qui se sont prononcés là-dessus et avait proposé un SMR important, une absence d'ISP et une ASMR V dans les situations où la voie orale est impossible par alignement sur l'adulte. J'ai totalement entendu ce qu'ont dit Jean Christophe et Patrick. J'y suis personnellement tout à fait sensible et je vous laisse voter, mais il n'est pas dit qu'on maintienne ce SMR important.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Sur le fait que le dossier présenté par le laboratoire se fiche de nous.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je fais une précision. Le laboratoire avait déposé initialement une modification de RCP sans stipuler précisément qu'il y avait une extension d'indication pédiatrique. C'est à notre demande qu'ils ont soumis un dossier complet.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- C'est un laboratoire un peu particulier, je trouve.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous n'allons pas commenter sur le laboratoire et nous allons voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 20 voix pour une absence d'ISP et 1 abstention. Pour le SMR, j'ai 2 voix pour un SMR important, 9 voix pour un SMR modéré, 6 voix pour un SMR faible, 3 voix pour un SMR insuffisant et 1 abstention.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il faut revoter le SMR entre modéré et faible.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Pour l'ASMR, il y avait 20 voix pour une ASMR V et 1 abstention.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il n'y a pas de problème pour l'ISP ni l'ASMR, mais il faut que nous revotions le SMR. Vous n'avez que deux choix, modéré ou faible.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 11 voix pour un SMR modéré, 9 voix pour un SMR faible et 1 abstention.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est donc une absence d'ISP, un SMR modéré et une ASMR V.