



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 juillet 2025

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.

Examen - Inscription - BESREMI 250 microgrammes/0,5 ml (ropéginterféron alfa-2b) (CT-21306)

(Louis Drevon rejoint la séance)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Monsieur Drevon en situation de conflit d'intérêts.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je propose qu'on passe à l'examen de BESREMI, un autre peginterféron alpha, et que Louis, tu nous présentes ensuite ton rapport. Je laisse la parole à notre cheffe de projet.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Merci, Étienne. Bonjour à tous. On va continuer avec la demande d'inscription de BESREMI, le ropéginterféron alpha 2b en solution injectable en stylo pré-rempli, inscription en ville à l'hôpital. L'indication qui va nous intéresser aujourd'hui est celle de l'AMM, à savoir en monothérapie chez l'adulte pour le traitement de la maladie de Vaquez sans splénomégalie symptomatique. L'AMM a été obtenue par procédure centralisée en février 2019. Un examen initial de cette spécialité a eu lieu en décembre 2020. Un SMR insuffisant a été voté dans l'entièreté de l'AMM. Concernant un élément de contexte supplémentaire, effectivement, durant la rupture en REGASYS, le peginterféron alpha 2a, une mise à disposition exceptionnelle a été faite en BESREMI pour justement pallier cette rupture.

Dans le cadre de cette nouvelle évaluation, le laboratoire revendique un SMR important, mais uniquement chez les patients résistants ou intolérants à l'HYDREA, à l'hydroxyurée, une ASMR V dans la stratégie thérapeutique et ne revendique pas d'ISP.

Je laisserai Dr Drevon revenir sur la stratégie thérapeutique et le positionnement de cet interféron, qui est recommandé à la fois en première ligne dans un sous-groupe de patients, mais également en deuxième ligne de traitement.

Si nous reprenons ce qui a déjà été vu en 2020, les données qui étaient disponibles à l'époque, c'était l'étude PROUD-PV, qui était une étude en ouvert comparative versus l'hydroxyurée, une étude de non-infériorité, mais qui à la base était une étude de supériorité. Nous avons dans cette étude à la fois des patients naïfs de traitement cytoréducteur, 160 patients, et des patients qui avaient déjà reçu de l'hydroxyurée, 94 patients. La non-infériorité n'a pas été démontrée sur le critère de jugement principal, qui était le taux de réponse à 12 mois, ce taux de réponse à 12 mois comprenait à la fois la réponse hématologique avec le maintien des hématocrites à moins de 45 %, ainsi qu'un taux de plaquettes et un taux de leucocytes prédéfinis, et également une taille de rate normale.

Une étude d'extension a été ensuite poursuivie, avec l'étude CONTINUATION-PV. Cette étude a inclus des patients issus de l'étude PROUD-PV, qui étaient traités par BESREMI, qui étaient répondeurs ; des patients également qui étaient issus d'une autre étude ancillaire, PEN-PV, qui était préalablement traitée par BESREMI. Concernant le groupe contrôle, qui est devenu un groupe contrôle meilleur traitement disponible, il était surtout composé de patients préalablement traités par hydroxyurée dans le cadre de l'étude PROUD-PV. Cet ajout de groupe contrôle a été fait au décours d'un amendement au protocole réalisé en cours d'étude.

Il est à noter qu'aucune hypothèse statistique n'avait été prévue pour cette étude d'extension. On note à titre informatif une proportion de patients répondeurs de l'ordre de 53 % dans le groupe interféron-BESREMI, et de 38 % dans le groupe contrôle.

Aujourd'hui, qu'avons-nous en plus ? Nous avons un recul à six ans, avec des données à six ans de cette étude d'extension CONTINUATION-PV. Après 72 mois de traitement, on note environ un tiers des patients qui sont sortis de l'étude. À titre informatif, puisque ce sont des critères exploratoires, 38 % des patients du groupe expérimental versus 25 % du groupe contrôle avaient une réponse hématologique complète et une taille normale de rate.

Concernant l'autre co-critère, qui était la réponse hématologique et la résolution et/ou l'amélioration des signes et symptômes liés à la maladie, cela concernait 46 patients dans le groupe expérimental versus 26 % dans le groupe contrôle.

Le laboratoire nous a informés également de la réalisation de l'étude Low-PV. Il s'agit d'une étude italienne, non sponsorisée par le laboratoire. Je laisserai le docteur Drevon, nous en redire un mot. La question sur cette étude est la transposabilité des patients à la population AMM. Effectivement, les patients inclus dans l'étude Low-PV étaient tous des patients de faible risque qui, selon les critères et les recommandations actuelles et la pratique française, normalement ne bénéficient pas de traitement cytoréducteur. L'objectif était de comparer l'ajout de BESREMI aux saignées versus un groupe contrôle de patients chez qui on ne réalisait que des saignées, notamment sur la réponse hématologique avec le maintien de l'hématocrite.

Les points de discussion, la qualité des données, la revendication du laboratoire qui, je vous rappelle, ne sollicite un SMR suffisant qu'en deuxième ligne chez les patients intolérants ou résistants à l'hydroxyurée. Je vous rappelle également l'usage médical bien établi de l'interféron qui est utilisé depuis plusieurs dizaines d'années dans la maladie de Vaquez. On note également un profil de tolérance qui est connu, qui est notamment marqué par la fatigue, des symptômes pseudo-grippaux et des symptômes hématologiques.

Nous avons aussi la contribution de l'association NMP avant l'intervention du docteur Drevon.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président. - Anne-Pierre c'est aussi toi qui la présente.

M^{me} RIZKAERT, membre de la CT. - Tout à fait. C'est une présentation de l'association Vivre avec une NMP qui est une association non agréée, 600 adhérents, 1 300 soutiens, pas de salariés, 25 bénévoles. Vous pouvez voir les financements de l'association qu'elle ne souhaite pas rendre public. Source de la contribution, la connaissance expérimentale et associative, plus un groupe de travail sur les avantages et inconvénients de ce traitement.

Une étude a aussi été menée en 2021 auprès de 170 adhérents, 47 hommes, 131 femmes. Ce que vous voyez à l'écran, ce sont des graphiques représentant les réponses à cette étude. J'ai repéré les cinq domaines sur lesquels l'impact est le plus fort : le premier étant la fatigue chronique, c'est ce qui ressort le plus ; les douleurs osseuses et musculaires ; mais aussi les troubles de la mémoire et de concentration en troisième position ; également à noter, des douleurs articulaires ; et un moral qui est en baisse, donc un impact psychologique très fort.

Concernant les aidants, les données partagées par l'association sont les suivantes : à savoir que la maladie a une influence tout d'abord sur la vie de famille, pour plus de 40 % des répondants, ensuite sur la vie professionnelle et la vie sociale.

Concernant les avantages et inconvénients des traitements, l'association mentionne pour la polyglobulie les saignées, inhibiteurs de JAK2 et l'hydroxyurée ; également, le peginterféron alfa spécifiquement à la thrombocytemie, l'aspirine et l'anagrélide. L'avantage principal de ces traitements, selon l'association, c'est qu'ils ralentissent l'évolution de la maladie et les complications, notamment thrombotiques. L'inconvénient principal, c'est l'absence de réponse ou une réponse insuffisante pour un certain nombre de patients.

Il y a des avantages spécifiques selon les médicaments concernés : pour les inhibiteurs de JAK2, ils ciblent la protéine mutée qui est responsable de la surproduction mais le pendant c'est un risque infectieux plus marqué. L'hydroxyurée est mentionnée comme étant l'avantage de référence, mais avec une toxicité cutanée et hépatique. Le peginterféron alfa, j'en parlerai après. Pour l'anagrélide, l'inconvénient spécifique c'est la toxicité cardiaque.

Concernant l'expérience, les attentes et craintes des patients concernant le BESREMI. L'association insiste sur le besoin d'avoir une alternative thérapeutique en cas de pénurie de PEGASYS, étant donné que cela a déjà été mentionné. Ce médicament, le BESREMI est actuellement utilisé dans un cadre exceptionnel. Le peginterféron alpha est aujourd'hui le seul qui est disponible. Cela crée une situation de monopole avec un risque de rupture d'accès aux soins, et avoir le BESREMI permettrait de sortir de ce monopole. Les inconvénients restent similaires à celui du PEGASYS, à savoir en terrain psychologique fragile, qui est le principal effet secondaire.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président. - Merci beaucoup. Louis.

M. DREVON. - Souhaitez-vous que je revienne sur l'ensemble ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président. - Non, peux-tu insister sur les points principaux ?

M. DREVON. - Le BESREMI serait utilisé uniquement dans la polyglobulie de Vaquez. Juste à noter que c'est un peu plus grave que la TE sur le risque de thrombose et d'évolution à long terme et qu'il y a aussi la maladie de la (inaudible 2.09.08) dans 100 % des cas.

Les objectifs de traitement de la PV ont déjà été cités, diminution du risque thrombotique et du risque évolutif à long terme. La stratégie thérapeutique, j'en ai déjà parlé, je ne pense pas qu'il y ait besoin de revenir dessus.

Concernant les comparateurs cliniquement pertinents, ce sont les traitements cytoréducteurs dont on a déjà parlé, avec l'hydroxyurée en première ligne. En deuxième ligne, ruxolitinib et pipobroman. À noter le peginterféron, qui est largement utilisé depuis une vingtaine d'années hors AMM, est vraiment le comparateur qu'on a envie d'utiliser pour comparer au ropeginterféron.

Le traitement actuel en pratique clinique, c'est pareil, j'en ai déjà parlé en première ligne et en deuxième ligne. Mais en termes de couverture du besoin médical, en première ligne,

comme vous l'avez dit, le besoin est couvert pour la diminution du risque thrombotique, mais pas forcément pour le risque évolutif, même si peut-être que le peginterféron permet de diminuer ce risque. En deuxième ligne, le besoin est partiellement couvert. Il y a des alternatives, le ruxolitinib, le peginterféron, deuxième ligne plus sur le risque thrombotique, mais pas forcément pour le risque évolutif.

Si on s'intéresse plus particulièrement aux études, principalement l'étude PROUD-PV et CONTINUATION PV, qui testaient le ropeginterféron alpha versus hydroxyurée dans la PV. En termes méthodologiques, les forces de cette étude, c'était une étude de phase III, randomisée, multicentrique, avec assez grand nombre de patients. Le comparateur était un comparateur standard : hydroxyurée. Les faiblesses, c'était qu'initialement c'était une étude de supériorité, mais finalement, après amendement, devant un taux de réponse pour le bras hydroxyurée qui était initialement sous-évalué, elle s'est transformée en étude de non-infériorité.

Autre limite, il n'y avait pas d'hypothèse statistique initiale pour CONTINUATION-PV, pas d'aveugle, une population de patients un peu mixte, avec à la fois des patients en première ligne et des patients qui avaient de l'HYDREA depuis moins de 3 ans, avec une réponse hématologiquement satisfaisante. On a deux populations de patients mélangées.

Le critère principal de PROUD-PV était la réponse complète hématologique plus la normalisation de la taille de la rate à 12 mois. Comme cela a déjà été souligné, la non-infériorité n'a pas été démontrée sur ce critère principal. Ensuite, dans l'étude d'extension CONTINUATION-PV, il y avait deux critères principaux composites. À 36 mois, la réponse complète hématologique plus la normalisation de la taille de la rate, il n'y avait pas de différence significative en faveur ou en défaveur du ropeginterféron. Le deuxième critère composite était la réponse complète hématologique plus l'amélioration des symptômes à 36 mois. On avait là un discret avantage pour le ropeginterféron par rapport à l'HYDREA, mais avec l'inflation du risque alpha qui n'était pas contrôlée, donc limite pour ce critère.

Il y a deux autres critères secondaires qui sont intéressants, même s'ils sont encore exploratoires. C'est la réponse moléculaire à 36 mois qui montrait un avantage assez net en faveur du ropeginterféron, avec une quantité d'effets qui était significative, avec la limite d'un critère secondaire avec une inflation du risque alpha non contrôlée, et la signification clinique, encore une fois, de cette diminution de charge allélique qui est suggérée, mais non prouvée de manière solide.

Le deuxième critère secondaire qui est intéressant, parce qu'il est vraiment à long terme et c'est un traitement pour lequel on espère un bénéfice à très long terme, c'est qu'à six ans, il a été étudié l'EFS qui comprenait à la fois la survie en événement thrombotique ou de la progression de la maladie ou de décès. À ce moment-là, on voyait un avantage en faveur du ropeginterféron. Néanmoins, l'analyse n'était pas prévue initialement stricto sensu, la seule analyse prévue c'était la PFS. L'inflation du risque alpha n'est pas contrôlée sur ce critère qui reste exploratoire, même s'il peut être intéressant à ce prendre en compte.

Enfin, en termes de profil de tolérance, deux choses intéressantes à noter. Il n'y a pas de différence majeure d'effets indésirables d'intérêt entre le ropeginterféron et l'hydroxyurée, y

compris pour la dépression, avec un taux assez faible de dépression menant à l'arrêt du traitement, 1,6 % seulement des patients dans le groupe ropeginterféron qui avaient une dépression. Ça semble être moins qu'avec le peginterféron, même si ce n'est évidemment pas comparable, parce que ça ne vient pas du tout des mêmes études. En revanche, on avait tout de même plus d'arrêt de traitement pour effets indésirables dans le groupe ropeginterféron, et notamment un taux d'hypothyroïdie ou (inaudible 2.14.51 audio PM) auto-immune qui ressortait. 4 % de dysthyroïdie menant à l'arrêt du traitement.

Deuxième étude sur laquelle je vais passer assez rapidement, c'était l'étude Low-PV qui s'intéresse aux patients PV de faible risque en regardant si le ropeginterféron faisait mieux que les saignées seules. Sur le plan méthodologique, c'est un essai de phase II randomisé, avec un comparateur adapté qui sont les saignées. La faiblesse, c'est que c'est difficile à extrapoler aux recommandations actuelles de traitement, parce que ce sont des patients de faible risque qui ne nécessitent actuellement pas de traitement cytoréducteur.

Le critère principal, c'était le maintien de l'hématocrite médian inférieur à 45 % sans maladie progressive à 12 mois. Sur ce critère, il y avait un avantage significatif pour le ropeginterféron avec un effet suffisant, sachant que le contrôle de l'hématocrite en dessous de 45 % est corrélé aux risques thrombotiques, cela a bien été démontré. En revanche, cela ne fait pas partie des critères ELN, puisqu'il manque les leucocytes, les plaquettes, la splénomégalie et les symptômes. Le délai était probablement trop court pour l'évaluer, mais il n'y a pas de différence de risque thrombotique entre les deux bras.

On peut noter, sur le plan de la tolérance, un nombre des effets indésirables plus importants dans le groupe ropeginterféron par rapport au groupe saignées seules. Néanmoins, c'est un critère secondaire, la qualité de vie des patients à 24 mois semblait meilleure dans le groupe ropeginterféron que dans le groupe saignées seules.

En conclusion, en terme d'apport thérapeutique du ropeginterféron, premièrement, son impact sur la morbi-mortalité, il n'y a pas de progrès prouvé par rapport à l'hydroxyurée en première ligne, notamment sur le risque thrombotique à court et moyen termes. Idem, pas de progrès par rapport au ruxolitinib en deuxième ligne, mais les traitements n'ont pas été comparés.

Néanmoins, il pourrait y avoir une amélioration potentielle sur la survenue d'évènements à long terme, comparativement à l'hydroxyurée, avec une EFS meilleure, même s'il y avait des biais statistiques sur l'interprétation de ce résultat. Il n'y a pas d'impact sur l'organisation des soins. Sur la qualité du vie, il n'y a pas de progrès évident par rapport à l'hydroxyurée en première ligne, y compris à long terme, et pas d'amélioration évidente prévisible en deuxième ligne par rapport au ruxolitinib. Dans ce contexte, c'est vrai que les études, notamment l'étude CONTINUATION-PV, ont pas mal de limites.

La place de ce traitement dans la stratégie thérapeutique, en première ligne dans la PV, n'est pas établie de manière évidente, en raison notamment de cette absence de démonstration de la non infériorité par rapport à l'hydroxyurée sur le contrôle des paramètres hématologiques. En deuxième ligne dans la PV, il est non établi également par rapport au ruxolitinib et au peginterféron, notamment parce qu'il n'y a pas d'étude spécifique du ropeginterféron dans

ce contexte de deuxième ligne, même s'il y avait dans l'étude PROUD-PV quelques patients en deuxième ligne. Ce n'est pas forcément suffisant pour pouvoir la prendre en compte. Cependant, il est possible que certains patients puissent en bénéficier, tout comme le peginterféron alpha 2 et les patients avec critère de traitement cytoréducteur de moins de 60 ou 70 ans et en particulier dans le cas de projet de grosses, en raison de cette efficacité potentielle sur le long terme meilleur que l'hydroxyurée.

Certains patients qui sont déjà sous peginterféron alpha 2, mais avec une mauvaise tolérance, notamment en cas de symptômes importants en post-injection, pourraient en bénéficier parce que les injections de ropeginterféron sont deux fois moins fréquentes que les injections de peginterféron ou des patients qui ont des effets secondaires peut-être psychiatriques parce que le ropeginterféron semble être mieux toléré sur ce plan.

Enfin, on en a déjà parlé, les patients qui sont sous peginterféron en cas de tension d'approvisionnement, comme on a eu le cas pendant un an, entre début 2024 et mai 2025. Enfin, mais je ne sais pas trop quoi en faire, pour les patients qui n'ont pas l'indication de traitement cytoréducteur en association aux saignées, selon l'étude Low-PV, ils pourraient en bénéficier, mais il n'y a pas de recommandations et pas de suivi à long terme au-delà de 24 mois dans cette étude.

Enfin, les recommandations particulières sont les mêmes que pour le peginterféron, c'est-à-dire vérifier l'absence de contre-indication cardiaque, ophtalmique, auto-immune, et surveiller les effets secondaires, notamment psychiatriques, hépatiques, thyroïdiens, auto-immuns.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président. - Merci beaucoup. Y a-t-il des questions ? Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT. - Oui, j'ai une question en droit d'évaluation, on en a beaucoup discuté. Rappelez-moi l'obligation légale sur la constitution de stock de sécurité et la durée de ces stocks sur la délivrance.

M^{me} BENLAZHAR, ANSM. - C'est une question pour l'ANSM ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président. - À mon avis, oui.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT. - Oui.

M^{me} BENLAZHAR, ANSM. - Le peginterféron est effectivement un MITM, un médicament d'intérêt thérapeutique majeur. Il y a une obligation de stock de deux mois obligatoires qu'on peut monter jusqu'à quatre mois dans des cas particuliers. En l'occurrence, c'était une rupture mondiale. Il n'y avait plus de production du tout et on a dû certifier un nouveau site de production dernièrement. On était les mieux dotés dans le monde entier. C'était parce qu'on avait pas mal négocié avec le laboratoire et parce qu'il y avait une appétence particulière en France pour l'interféron. C'est donc un gros marché pour eux, si on peut parler de marché. On ne pouvait pas demander de constituer un stock particulier à partir du moment où les stocks étaient à presque zéro partout dans le monde. Mais aujourd'hui, la production est répartie et il y a effectivement une obligation de quatre mois de stock obligatoires.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Vous me corrigez si je me trompe, mais la pénurie et la rupture de stock sont survenues alors que PEGASYS n'avait pas d'AMM, même dans le syndrome myéloprolifératif. Il était au stade de prescription compassionnelle. J'imagine qu'il n'y a pas d'obligation pour un exploitant de constituer des stocks pour les médicaments qui sont utilisés hors AMM.

M^{me} BENLAZHAR, ANSM.- On a un cadre de prescriptions compassionnelles, donc si. Ils ont l'obligation, à partir du moment où ils sont engagés sur un cadre réglementaire en France de fournir les stocks, c'est cadré en France, mais pas ailleurs dans le monde. Effectivement, c'est un peu aussi grâce à ça qu'on a réussi à avoir des stocks.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est clair.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est assez rare tout de même que l'on passe sur une étude de supériorité, qu'il y ait des intermédiaires, puis qu'on passe en non-infériorité qui serait le même négatif. Vous pouvez rappeler la manière dont cela a été fait. Il y a un risque d'inflation de risque alpha, pour ne pas dire plus, qui est majeur. Ils avaient accès à quel type de données quand ils sont passés en non-infériorité ?

M. DREVON.- Sur le côté statistique ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Peut-être que la cheffe de projet peut répondre ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Effectivement, cela s'est fait complètement en cours de route. J'essaie de regarder si j'ai les dates accessibles.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Selon les termes consacrés, ça peut être *data driven*, c'est-à-dire que comme on a les données on génère une hypothèse qui va être (inaudible 2.23.35 audio PM).

M. DREVON.- Ce qu'ils expliquent, mais ce n'était peut-être pas votre question, c'est qu'ils se sont rendu compte qu'ils avaient tablé sur un taux de réponse hématologique de 15 % dans le bras hydroxyurée. Certaines données sont sorties entre temps, mais je ne sais pas si c'est leurs données ou les données d'autres études, qui ont montré que ce taux était bien supérieur à 15 %. Ils n'étaient intéressés à des études plus anciennes, c'est pour cela qu'ils ont modifié le critère du jugement principal.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- On a la certitude qu'ils n'avaient pas, à ce moment-là, le taux de réponse ? Ce sont des données externes, c'est ça ?

M. DREVON.- C'est ce qu'ils disent.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Au niveau calendrier, ce qui s'est passé, c'est que la fin d'observation du dernier patient a été réalisée le 8 avril 2016. L'amendement qui a transformé la supériorité en non-infériorité est un amendement qui a eu lieu le 15 juin 2016, donc après la fin d'observation du dernier patient. Il était prévu une date de gel de base de données au 23 janvier 2017. Ils ont regardé tout de même la non-infériorité en per-protocole, mais ils ont

fait sur les deux populations ITT et per-protocole. Les deux ne sont pas sorties. Ça s'est fait après la dernière observation du patient, mais avant le gel de base.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Toujours est-il que la non-infériorité n'a pas été établie non plus ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, la non-infériorité n'a pas été établie, effectivement. Dans cette étude PROUD-PV, un des éléments que le docteur Drevon a repris et qui était extrêmement compliqué, c'est qu'on avait une population hétérogène où certains patients étaient pré-exposés à l'hydroxyurée. On ne peut donc pas les considérer comme caractéristiques ou intolérants, sinon, on ne les aurait pas inclus dans cette étude. On avait des patients naïfs et des patients déjà pré-exposés à l'hydroxyurée, c'est vrai que c'est en plus une limite supplémentaire.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Y a-t-il encore des questions pour le docteur Drevon ? Sinon, on va te remercier pour tes éclairages et ton expertise. Je vais demander de te déconnecter. Merci.

(Louis Drevon quitte la séance)

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Jean-Christophe.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Une question sur les volumes de prescriptions. On a compris qu'il y a l'argument de l'usage établi, pratique quotidienne sur PEGASYS. Et sur BESREMI, il y a des prescriptions qui sont faites dans les syndromes myéloprolifératifs, ou ce serait un nouvel usage ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Le médicament a été évalué en 2020 par la commission de la transparence qui lui a donné un SMV insuffisant dans l'entièreté de son AMM.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Sa première évaluation a été négative. Je vais laisser Anissa compléter, mais il y a une mise à disposition exceptionnelle qui a été faite de BESREMI, a priori, c'est ce qui a été annoncé par le laboratoire, durant une période courant 2024, je crois, pour pallier la rupture en PEGASYS.

M^{me} BENLAZHAR, ANSM.- Effectivement, on n'avait pas le choix. On avait besoin d'épargner des doses de PEGASYS pour les patients qui en avaient le plus besoin. On a fait un travail de priorisation des indications avec l'INCA. On a *switché* tous les patients en initiation de traitement dans le cadre de l'AMM de BESREMI, PV, en deuxième ligne sans splénomégalie. On estime la population aujourd'hui traitée par BESREMI à peu près de 200 patients qui devront rester sous BESREMI parce qu'on ne dispose pas de données de switch de BESREMI vers PEGASYS. Ce sont des patients qui, s'ils doivent continuer à recevoir un interféron, resteront sur du BESREMI. Avant la mise à disposition de 2024, depuis 2020, on faisait tout de même quelques importations parallèles pour des patients, mais on en avait vraiment très peu, une dizaine d'importations au total.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je crois qu'on a fait un peu le tour de ce que l'on pouvait dire sur ces deux dossiers : un médicament utilisé depuis 30 ans ; le set de données à notre

disposition d'une qualité méthodologique plus que faible ; avec néanmoins un besoin médical qui est lié aux difficultés d'utilisation de l'hydroxyurée sur des périodes longues ; un effet majeur de la pénurie qu'il y a eu pendant un an qui a été absolument difficile à gérer. Le laboratoire revendique une ASMR IV qui n'est probablement pas justifiée, compte tenu notamment de la qualité des données.

Au bureau, on proposait de le prendre en remboursement avec une ASMR V, un SMR qui peut être discuté. Cela reste une maladie grave. Il y a une place dans la stratégie, au moins pour les patients qui ne peuvent pas recevoir de l'HYDREA, soit parce qu'ils sont résistants ou intolérants, ou qu'il y a une contre-indication à l'HYDREA, notamment du fait d'une grossesse. On proposait également de voter la même chose pour le BESREMI et le PEGASYS avec les mêmes restrictions, puisqu'on ne voyait pas de raisons de faire une évaluation différente entre les deux dossiers. On va tout de même voter les deux séparément. On commence par PEGASYS, ISP, SMR et ASMR.

Muriel.

M^{me} le Dr DORET-DION, membre de la CT.- Juste une question : on vote dans le périmètre demandé par le laboratoire, c'est-à-dire chez les patients intolérants, en échec ? On est sur ceux-là ou on est en global ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Non, tu as raison. Il faudrait faire un SMR en miroir pour le reste du périmètre de l'AMM qui ne correspond pas au périmètre de l'indication qui est proposé par le laboratoire, qui est celui de l'ancien cadre de prescription compassionnelle.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est bien ça.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Il faut voter ISP, SMR et ASMR et un SMR en miroir dans le reste de l'indication qui est extrêmement large.

On passe à BESREMI. Le périmètre de restriction qui est proposé n'est pas identique strictement à celui qui était proposé pour PEGASYS, alors qu'il n'y a pas vraiment de raison de faire différemment. Parce qu'a priori, la place dans la stratégie telle qu'elle est définie, c'est la même que pour PEGASYS. S'il n'y a pas d'opposition, on votera le SMR et l'ASMR dans le même périmètre que PEGASYS.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il y a juste une précision au niveau de l'AMM de BESREMI. La précision, c'est sans splénomégalie symptomatique qui vient d'un critère d'inclusion de l'étude PROUD-PV. Les revendications du laboratoire étaient vraiment très restreintes, ce n'était que de la deuxième ligne. Là, on vous propose effectivement, comme l'a dit Étienne, le même périmètre que pour PEGASYS avec cette notion de sans splénomégalie symptomatique présente dans l'AMM, avec un SMR en miroir à voter.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Pour refléter nos débats et ce qu'a dit l'ANSM, ne faut-il pas le réserver à l'indisponibilité du PEGASYS ? Cela ne peut-il pas figurer dans le périmètre proposé au remboursement ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je laisse le SEM répondre.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je rappelle que sur les mêmes données, on avait voté un SMR insuffisant il y a quatre ans.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Oui. Il y a plusieurs choses à avoir en tête. On vient de voir PEGASYS qu'on n'avait pas vu il y a quatre ans. La première question qui se pose, c'est : a-t-on des données vraiment différentes entre les deux produits qui mériteraient de faire une distinction ? PEGASYS, on l'a voté après hydroxyurée. Là, on aurait BESREMI qui serait après hydroxyurée, et encore après PEGASYS.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est bien ce qui se passe en pratique.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Oui. J'ai peur que cela soit assez compliqué. Ce que je vous livre là ce sont des réflexions. J'imagine qu'on peut aussi mettre des choses plutôt dans le paragraphe stratégie thérapeutique de l'avis, plutôt qu'en faire une restriction d'indication supplémentaire. Mais je laisse tout cela à votre libre appréciation.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Le débat autour de l'évaluation de BESREMI en 2020 avait beaucoup tourné autour du fait que PEGASYS était disponible. Cela complique d'autant plus. Dans l'évaluation de la commission, on peut éventuellement préciser dans les demandes de la commission que le traitement soit disponible pour pouvoir gérer des éventuelles tensions d'approvisionnement. Je crois qu'on peut faire des restrictions, mais on ne l'a jamais fait. Catherine.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui, d'après ce que j'ai compris, pendant la pénurie, il y en a qui ont été *switchés* vers ce médicament et qui ne repasseront pas vers PEGASYS aussi, il faut en tenir compte. Il y en a qui répondent bien à celui-là. Après, c'est après l'hydroxyurée. En effet, il vaut mieux dire qu'il vaut mieux peut-être hydroxyurée en premier, PEGASYS en deuxième, et celui-là. Mais, au prescripteur de faire son choix.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je vous propose de passer au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 17 votants. Concernant l'ISP, vous étiez 17 contre l'ISP. Pour le SMR, 11 voix pour important, 6 voix pour modéré, 17 voix pour une ASMR V et SMRI, 17 voix.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Très bien. On l'adopte sur table.