



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 avril 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. MUCOMYSTENDO - Renouvellement d'inscription

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- Personne n'a à quitter la salle.

██████████, pour la HAS.- MUCOMYSTENDO, c'est un fluidifiant bronchique, acétylcystéine. Il s'agit de son renouvellement d'inscription. C'est un produit qui a une indication et un mode d'administration particulier, car l'indication est : « Soins aux trachéotomisés : traitement de l'encombrement des voies respiratoires en instillation locale. » Du coup, le produit a un SMR faible. Nous nous sommes posé la question, dans le service, du maintien de ce SMR faible dans un contexte où son utilisation nous paraît dans des indications très restreintes.

Nous avons demandé l'avis de Julien Darmian et Serge Kouzan dans leur domaine de spécialité respectif pour nous éclairer sur la décision à prendre sur ce produit.

M. le D^r KOUZAN.- Pour la pneumologie, c'est un mucolytique utilisé parfois pour fluidifier les sécrétions au cours d'une fibroscopie. Dans les fibroscopies standards, on ne l'utilise pas. Quand nous avons quelque chose de très obstructif, le seul traitement qui marche, c'est : « J'aspire, je retire le bouchon et j'y retourne. » Par contre, j'ai demandé au service de fibroscopie interventionnel, qui sont des professionnels qui ne font que cela et qui posent des stents, pratiquent des ablations de tumeurs intra-bronchiques ou intra-trachéales, et ils ont une réponse non ambiguë : ils s'en servent. Cela leur est utile.

Le résultat des courses, pour la fibroscopie, c'est le maintien de ce produit.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous voyons qu'il y a des avis partagés.

M. le D^r DARMIAN.- C'est un peu difficile d'évaluer l'intérêt et la place du médicament. Je rappelle juste l'histoire de comment ce médicament est arrivé à être remboursé.

Si j'ai bien compris, en 2000, à la CT, il avait été mis en SMR insuffisant. Le ministère de la Santé a demandé en 2006 à le réévaluer. Sur un avis d'expert, qui dit exactement : selon l'avis des experts, cette spécialité peut être utile dans les soins trachéotomisés, c'était mis en SMR faible et cela l'est depuis sans aucune preuve d'efficacité nulle part. Dans tous les dossiers que j'ai pu voir, c'est : aucune donnée clinique n'a été fournie par le laboratoire.

Dans certaines pratiques, certains collègues ont l'impression que cela marche. On est sur la médecine de l'impression. On a l'impression que c'est utile, que cela peut servir... Maintenant, nous n'avons pas données. C'est peut-être difficile à faire. Je ne sais pas.

Sur la gestion du trachéotomisé, on ne s'en sert pas beaucoup en réanimation. C'est plus des mesures d'humidification, de prévention, d'hydratation. S'il y a un bouchon aigu, c'est plus le retrait de la trachéotomie ou de la chemise interne qui aide plutôt que d'injecter quelque chose.

Cela peut être utilisé dans les patients intubés, ventilés, mais c'est souvent plutôt le changement de la sonde intubation, une fibroscopie ou un autre geste qui va permettre de déboucher la sonde.

Sur la place du médicament, nous sommes sur la médecine basée sur l'impression plutôt que sur la science. Je ne sais pas comment évaluer et donner un avis. Je n'ai pas de données, si ce n'est : on a l'impression que cela marche chez certaines personnes selon qui s'en sert et que l'on a envie.

Si le dossier était présenté maintenant comme cela, je ne pense pas qu'on l'évaluerait avec un SMR plus qu'insuffisant. Dans le cadre de la réévaluation, sur le fait qu'il est utile et qu'il y a des habitudes, est-ce qu'on doit respecter les habitudes ou trancher dans un autre sens ? Je ne sais pas, et je n'ai pas de réponse à donner à ces interrogations.

M. LE PRÉSIDENT. - On respecte les habitudes, mais nous sommes plutôt pour la médecine sur preuve que la médecine sur les incertitudes.

Nous pouvons dire que les aérosols, l'humidification, c'est bien. On retire le bouchon s'il y en a un, c'est bien.

Maintenant, en dernier ressort (mais sans données cliniques, nous sommes obligés nous baser sur une utilisation et une habitude d'utilisation) dans certaines circonstances que vous devez nous préciser, on pourrait maintenir le produit.

M. le D^r KOUZAN. - Je redonne une précision, l'utilité, qui est un avis d'experts au pluriel, puisqu'il y a un groupe de la SPLF, le groupe d'étude de la fibroscopie, ce sont deux experts dont c'est le métier quotidien. Ils disent : « Il est utile. Nous n'avons pas d'alternative. » C'est la fibroscopie bronchique interventionnelle, pas la fibroscopie traditionnelle diagnostique ou thérapeutique standard. Néanmoins, si vous retirez le produit, ils vont se retrouver « le bec dans l'eau ».

M. le P^r MERCIER. - Dans le domaine des anecdotes, dans *Pediatrics* 2013, il y a un cas clinique rapporté d'un pauvre enfant de deux mois qui a une coqueluche et des radios que je pourrais vous montrer qui sont particulièrement impressionnantes. Les bronchoscopies répétées avec l'utilisation d'acétylcystéine ont permis d'éviter ce qu'on appelle l'ECMO (circulation extracorporelle). Nous sommes là encore dans l'anecdotique mais à propos d'un cas.

M. le P^r BLONDON. - Une question sur le mode d'action. Dans mon souvenir, l'acétylcystéine est un mucolytique avec un effet systémique. L'utilisation habituelle du traitement est par voie orale. L'efficacité topique sur les sécrétions est-elle bien démontrée ?

M. le D^r KOUZAN. - Oui, cela rompt les ponts disulfures. La problématique, c'est qu'in vitro, nous montrons un effet. Sur le plan clinique, il n'y a jamais eu de démonstration formelle. Par contre, le médicament per os a été utilisé. Il y a des essais. Il est utilisé *larga manu*, du genre « si cela ne fait pas de bien, cela ne fait pas de mal », mais il y a eu des posologies plus fortes, qui ont

démontré diminuer un peu, dans les études de qualité médiocre, l'incidence des exacerbations. Il est utilisé, mais ce n'est pas... Aujourd'hui, on ne discute pas de cela. Il semble que ce ne soit pas de l'homéopathie.

M. le D^r LENGLINÉ.- Du coup, j'ai l'impression que l'on parle de deux choses différentes. L'AMM, c'est le soin des trachéotomisés, et la principale utilisation, c'est plutôt au cours de fibroscopies interventionnelles, donc pas vraiment l'AMM.

M. le D^r KOUZAN.- Je ne connais pas les détails. Mais j'ai été étonné. Les fibroscopistes interventionnels m'ont dit : « On l'utilise, et on n'a pas d'alternative. »

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est hors AMM.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu ne peux pas dire cela. C'est ennuyeux pour la Commission. Tout est enregistré. L'homéopathie est en cours d'évaluation. C'est très sérieux.

M^{me} le D^r DEGOS.- L'AMM met les endoscopies bronchiques.

M^{me} le D^r GARNIER.- Il y a eu un mésusage de ce médicament qui était utilisé hors AMM dans les aérosols. Cela avait valu à l'assurance maladie de faire un point au niveau des utilisations et de rappeler que ce n'était pas un usage approprié de l'utiliser dans les aérosols. C'était pour savoir s'il y avait toujours ce signal d'un mésusage ou pas.

[REDACTED], pour la HAS.- Je ne sais pas si nous pouvons parler de signal, mais nous avons 86 000 patients qui ont eu au moins une prescription de MUCOMYSTENDO en France l'année passée. On peut penser que dans l'usage en ville, c'est plutôt dans des contextes d'aérosol. Après, si c'est au regard du nombre de personnes souffrant de bronchique chronique ou de BPCO, ce n'est rien. C'est une petite population.

M. le D^r KOUZAN.- En aérosol, dans la BPCO, cela n'a aucun intérêt. C'est clairement du mésusage.

M. Le P^r MERCIER. Dans une publication récente, il y a un nouveau type de mucolytique qui a l'air d'être extraordinairement plus efficace que celui dont nous discutons. C'est entre parenthèses, mais le sujet est en train d'évoluer.

M. LE PRÉSIDENT.- Le vrai sujet, c'est l'intérêt des mucolytiques. C'est ce qui a été évoqué par les spécialistes.

M. le D^r ROSENHEIM.- Peut-on rappeler les indications selon l'AMM ? Dans le DP, il n'y a que les soins aux trachéotomisés.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- L'indication de l'AMM, c'est le soin aux trachéotomisés : traitement de l'encombrement des voies respiratoires en instillation locale.

M. le D^r ROSENHEIM.- On ne peut se prononcer que sur cela.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Oui.

M. Le P^r MERCIER.- Il n'y a pas de données.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, on manque de données pour un produit qui a SMR faible.

M. le D^r BIRGE.- Je voulais parler du mésusage qui a été déjà largement signalé. Ce n'est pas un produit anodin, et quand il était utilisé larga manu (et il y a encore puisqu'il est en vente libre) il y a eu des œdèmes de Quincke. Pour un médicament qui n'a pas d'intérêt clinique démontré, il donne des œdèmes de Quincke.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons passer au vote. Le SMR actuel est faible, qui est pour son maintien ?

(Il est procédé au vote. Résultat non communiqué.)

M. le D^r KOUZAN.- Je voudrais être identifié. J'aurai un retour difficile auprès du Président du groupe des endoscopies.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Voulez-vous motiver votre identification par ce que vous avez dit ?

M. le D^r KOUZAN.- Tout à fait, c'est un avis d'expert. Le motif de mon identification, c'est : avis d'experts dans un champ déterminé d'utilisation.

M. Le D^r BINARD.- Nous pourrions même le mettre dans le DP : selon certains experts, une utilisation hors AMM serait utile.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Là, ce n'est pas possible. Vous avez évoqué à plusieurs reprises lors de cette discussion un retour à des experts dont on ne connaît pas les liens d'intérêt. Vous ne pouvez pas en tenir compte. Là, vous êtes en dehors des clous.

M. LE PRÉSIDENT.- Par contre, sur la remarque de Serge, Serge peut s'exprimer en son nom en disant que dans certaines conditions... Tu donnes la phrase que tu veux, et nous pourrions le prendre en considération.

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- Vous pouvez être identifié sans qu'une phrase soit écrite.

M. le D^r KOUZAN.- Je souhaite une phrase. Je vais avoir un retour difficile. Je leur demande un avis et je dis que dans ces conditions, que je pense que... Et ce sera le résultat des courses inverses. Je tiens à ce que je sois identifié. C'est pour une cohérence interne avec ce que je raconte aux gens.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons l'identifier. Pour les personnes que tu as contactées, il y a l'avis d'une commission. Une commission vote et les votes ne suivent pas nécessairement l'avis demandé.

M. le D^r KOUZAN.- Tout à fait, mais j'ai une cohérence à assumer.

M. LE PRÉSIDENT.- Tout à fait. Par ailleurs, quand on évalue des dossiers, il faut se méfier d'avis demandés à l'extérieur. Les évaluations représentent un processus compliqué et confidentiel. Il ne faut pas qu'il y ait d'interférence.

M. le D^r KOUZAN.- On m'avait proposé d'envoyer un questionnaire à tout le groupe. Si vous le souhaitez, nous pouvons le faire, pour avoir un avis d'experts beaucoup plus collectif que le président et un des chefs d'un grand centre lillois.

M. LE PRÉSIDENT.- La stratégie d'évaluation est assez précise.

M. Le D^r BINARD.- C'est plus le problème de l'AMM que de l'avis d'expert.

M. le D^r ROSENHEIM.- Oui. On ne peut pas se prononcer sur le hors AMM.

M. le D^r LENGLINÉ.- L'idéal, ce serait qu'ils conduisent une étude.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Je suis très ennuyée. Il y a des règles de recours aux experts. Là, c'est un contournement de cette règle. Vous ne pouvez pas contacter des experts et faire état de leurs conclusions, sans que ces experts aient déposé leur DPI et que les liens d'intérêt aient pu être examinés. Ce n'est pas possible de faire état de cela. Là, je ne parle pas du motif de votre identification. Je parle des discussions dans la Commission, d'une part, et, d'autre part, de faire état des conclusions de ces experts dont on ne connaît pas l'indépendance. Je me permets de vous alerter, car vous mettez la Commission dans une situation vraiment délicate.

M. LE PRÉSIDENT.- Cette situation délicate peut aller jusqu'à des litiges avec les industriels. Les industriels estiment que nous devons obéir à des règles extrêmement strictes. Il peut y avoir des plaintes ou des recours de la part d'industriels parce que d'autres experts auraient été contactés. Cela peut aller jusque-là. Il faut être extrêmement prudent. C'est un processus très précis.

