



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 juin 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 – Audition

(Les représentants des laboratoires Delbert entrent en séance.)

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

M^{me} le D^r DEGOS.- Le quorum est atteint. Nous pouvons commencer. Aujourd'hui, nous accueillons le laboratoire Delbert pour discuter de MUCOMYSTENDO. [REDACTED] nous rappelle la situation du problème.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Il s'agit de l'audition concernant MUCOMYSTENDO, acétylcystéine, indiqué dans le soin aux trachéotomisés : traitement de l'encombrement des voies respiratoires en instillation locale. Dans le cadre du renouvellement d'inscription, dans son avis du 17 avril dernier. La Commission a attribué un SMR insuffisant considérant que MUCOMYSTENDO n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique.

Je vous propose d'entendre le laboratoire.

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous avez la parole pour un quart d'heure avec un quart d'heure de discussion.

M. HOFFMANN (Laboratoires Delbert).- Merci de nous accueillir. Avant d'entrer dans le cœur du sujet, expliquer qui nous sommes. Nous avons un positionnement relativement particulier. Marc Childs et moi-même sommes les propriétaires de ce laboratoire que nous avons repris en 2014. Notre vocation est de remettre sur le marché des produits essentiels qui sont abandonnés par les gros laboratoires pharmaceutiques.

Depuis 2014, nous avons commercialisé VERCYTE (dans la maladie de Vasquez qui est une polyglobulie primaire), PRIORTIL (un traitement de la schizophrénie que nous avons repris à Sanofi et redéveloppé), EXTENCILLINE (une pénicilline G dans le traitement de la syphilis que nous avons repris à Sanofi et nous sommes la seule pénicilline G vendue en Europe) HEXASTAT (que nous avons repris et redéveloppé à un laboratoire japonais dans le cancer des ovaires), puis récemment, l'été dernier, BRISTOPEN (que nous redéveloppons complètement) et MUCOMYSTENDO, qui est l'objet de l'audition.

Nous développons d'autres produits, notamment de l'oxycodone injectable dans le traitement des douleurs cancéreuses, diclofénac injectable dans le traitement des douleurs des coliques néphrétiques et enfin le trioxyde d'arsenic dans le traitement de certains types de leucémies myéloïdes aiguës.

Voici pour notre positionnement.

Je laisse la parole au Docteur Childs qui va revenir sur l'historique de MUCOMYSTENDO.

M. le D^r CHILDS (Laboratoires Delbert).- Bonjour à tous. Je rappelle que ce dossier est très ancien. Personne ne le conteste. C'est un dossier qui a une molécule qui a été utilisée aussi bien en médecine de ville qu'en médecine hospitalière. À un moment de l'histoire de ce produit ont été distingués certains usages purement hospitaliers et limités à l'usage qu'on a vu par le passé ayant fait l'objet de déremboursement sur ce qui était sécrétion bronchique en ville ainsi que l'usage dans certaines formes de toux.

Pour résumer l'histoire, elle remonte en 2010, quand un premier avis a été donné à ce produit avec un SMR faible, et à l'issue du renouvellement quinquennal, ce dossier est revenu sur le dessus du panier. Il s'avère qu'à l'époque, c'était BMS qui s'en occupait. BMS a formaté et soumis le dossier que vous avez en main.

Nous sommes arrivés (il faut le comprendre) dans une reprise globale de produit auprès de BMS l'été dernier.

Il s'avère que nous avons demandé le transfert de l'avis qui a été fait en février dernier. Nous avons été relativement surpris de nous rendre compte que ce dossier était revenu à ce moment d'avril sur une évaluation qui se basait sur un dossier qui date maintenant de 2016, donc relativement ancien.

Il est clair (je ne reviens pas dessus) que le dossier est très ancien. Nous avons essayé de l'expertiser relativement rapidement. Nous allons un peu vous en parler.

Depuis 2015, il s'est passé des choses sur ce produit. Au niveau de l'EMA au travers d'un PRAC, comme tous ces produits ont des AMM nationales, ils ont révisé l'efficacité et la sécurité du produit. Ce rapport est sorti en mai dernier et va faire l'objet d'une validation au courant du mois de juin, puisque cette même indication est validée dans différents pays européens, aussi bien en Italie qu'en Roumanie.

Ce rapport efficacité/sécurité est un sujet chaud, et sur lequel il est difficile de juger d'un dossier datant de 2015 aujourd'hui en 2019.

En fait, la « motivation » de l'avis rapporté est basée sur ce rapport bénéfice/risque et du même dossier, parce que le dossier de 2010 et le dossier de 2015 se ressemblent par nature puisqu'il n'y a pas de nouvelles données depuis une dizaine d'années. Il s'avère que l'avis apporté par la Commission a évolué et que le produit, tel que vous l'évaluez, sort de la stratégie thérapeutique dans le domaine du soin aux trachéotomisés.

Pour nous, il est difficile d'évaluer le dossier de cette façon-là dans la mesure où il est passé à deux reprises et que les critères d'évaluation n'ont fondamentalement pas changé. Il n'y a pas eu de nouvelle offre thérapeutique dans le domaine. Finalement, c'est le seul produit qui a ce type d'indication. Et ce type d'indication a été retenu par d'autres pays.

Alors, nous sommes totalement conscients, Thierry, pharmacien responsable du laboratoire, moi, médecin pharmacologue, que le dossier est antique. Il est antédiluvien. Il s'avère que

l'usage qui en est fait est non négligeable à l'intérieur des hôpitaux, est non négligeable en ville sur des patients pris en charge à 100 %. Il est clair qu'il est difficile de cerner l'usage et l'utilité du produit de manière scientifique, de manière correctement évaluée avec une méthodologie de ce jour.

J'ai replongé dans le dossier. Il remonte dans les années 70 à 80. Je ne vais pas dire que la méthodologie double aveugle est absolument parfaite et que les biais sont corrigés.

Ce que nous proposons, c'est de réellement se poser la question et d'évaluer correctement ce produit.

Merci de cette attention.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est une très bonne initiative. Vous allez l'évaluer par une étude en double aveugle randomisée, selon les critères 2019 ?

M. le D^r CHILDS (Laboratoires Delbert).- Absolument. Ayant travaillé par le passé en réanimation, il s'avère que les trachéotomisés ont besoin de soins réguliers.

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous trouverez sans difficulté les patients.

M. le D^r CHILDS (Laboratoires Delbert).- Nous trouverons sans difficulté des patients. Nous n'allons pas présenter la méthodologie, car c'est une question de principe.

M^{me} le D^r DEGOS.- Avez-vous une idée du critère principal de jugement ?

M. le D^r CHILDS (Laboratoires Delbert).- Puisque nous sommes dans le maintien d'une bonne ventilation et dans le dossier historique retrouvé et les publications, nous nous apercevons que l'aspiration dans certains bouchons muqueux est favorisée par ce type de produit, pour avoir un peu travaillé là-dessus, c'est le temps de travail de l'infirmière qui est important pour moi, ainsi que les paramètres de ventilation qui sont à surveiller.

M^{me} le D^r DEGOS.- D'accord.

M. Le P^r MERCIER.- Je vous félicite pour votre héroïsme, mais vous feriez bien de lire les publications récentes. Il y a une mise au point remarquable dans le *New England* sur « muco-obstructive diseases » qui fait un état de l'art de ce que nous connaissons du mucus. C'est un élément très important.

En fait, ailleurs, dans l'*American journal of respiratory and critical care medicine*, il y a la comparaison qui explique pourquoi la N-acétyl n'a aucune efficacité et vous feriez bien d'utiliser d'autres mucolytiques, tel que le produit N3001, qui a complètement changé l'approche en termes de propriété de tension. Si vous vous engagez dans un tel essai, je vous conseille fortement de changer de médicament. Le médicament ancien n'a montré aucune efficacité dans ce que nous pouvons lire. Il y a des choses totalement nouvelles.

C'est le seul conseil que je peux vous donner.

M. le D^r CHILDS (Laboratoires Delbert).- Je ne peux qu'adhérer à ce que vous dites et encore une fois, revenir sur le début de ma présentation. 2015 et aujourd'hui, il y a plein d'éléments qui ont changé. Il est urgent de ne pas se précipiter.

M. Le P^r MERCIER.- Il est urgent de lire.

M^{me} le D^r DEGOS.- En ce qui nous concerne, vous voulez que l'on prenne acte de votre désir de mettre en route cette étude contrôlée randomisée.

M. le D^r CHILDS (Laboratoires Delbert).- Absolument.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il n'y a pas d'autres revendications ?

M. le D^r CHILDS (Laboratoires Delbert).- En attendant, avant de prendre une décision concernant le remboursement, si vous regardez les données médicales, il y a plus de 30 à 50 % des patients pris en charge à 100 % dans la prise en charge de ce produit. Ce sont des patients qui ont des pathologies lourdes.

Fondamentalement, de maintenir ce remboursement. Encore une fois se discute de l'utilité et non pas du rapport efficacité/sécurité. Je parle de l'utilité. L'utilité, ce sont des gens pour lesquels il peut s'avérer que c'est utile. Et ce 100 %, c'est des patients. Ce n'est pas du confort. Nous ne sommes plus dans le confort.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je voudrais que vous précisiez votre demande par rapport au réglementaire actuel. Pour donner un SMR dit suffisant justifiant d'un remboursement, il faut une preuve de l'efficacité. Vous venez de dire que nous ne l'avons pas. Si nous mettons au vote un service médical rendu, il sera probablement considéré comme insuffisant.

M. le D^r CHILDS (Laboratoires Delbert).- Je propose qu'à données équivalentes par rapport à l'évaluation de 2010, il faut un SMR faible.

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous demandez un SMR faible.

M. le D^r CHILDS (Laboratoires Delbert).- Absolument.

M^{me} le D^r DEGOS.- Est-ce que l'on a d'autres questions ?

(Réponse négative)

Merci beaucoup. Nous avons pris bonne note de votre demande.

M. le D^r CHILDS (Laboratoires Delbert).- Merci à vous tous.

(Les représentants des laboratoires Delbert quittent la séance.)

M^{me} le D^r DEGOS.- Avez-vous besoin de discuter ou mettons-nous au vote le SMR faible demandé par le laboratoire ?

M. le D^r KOUZAN.- J'ai une question de méthodologie. En gros, ils demandent un sursis, donc de ne pas les guillotiner maintenant. Est-ce qu'il y a des antécédents dans la Commission ? Si c'était le cas, il faudrait se mettre d'accord sur un cadre temporel. Entre le fait de dire « on va faire une étude » et arriver au bout du chemin, il y aura cinq à six ans. Cela me semble tout à fait hétérodoxe. Je reviens avec mon petit besoin, que j'avais signalé la dernière fois. Il y a une utilité pour laquelle tout le monde m'a dit : « Il y a zéro data, donc on l'enterre. »

M^{me} le D^r DEGOS.- Il est difficile de rendre un avis sans données scientifiques.

M. le P^r CLANET.- Il demande qu'on lui paie l'étude d'un autre produit.

M^{me} le D^r DEGOS.- Sa demande était un SMR faible. Vous avez en main l'absence de résultat présenté. Je vous laisse juge et voter.

Qui est pour un SMR faible ?

(Il est procédé au vote.)

SMR faible : 1 voix

M. le D^r KOUZAN.- Je reste cohérent.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tu veux être identifié ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est fait.

SMR insuffisant : 13 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Au regard des discussions que vous avez eues et de leur souhait de mettre en place une étude, est-ce que vous voulez que l'on marque dans l'avis que vous prenez bonne note de cette mise en place et que vous êtes prêts à évaluer le médicament dès lors que les résultats seront disponibles ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Tout à fait.

