



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 avril 2019

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 services, 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. LUXTURNA – Adoption

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- On peut passer à LUXTURNA, sur lequel il faut voter l'ISP, puisque nous ne l'avons pas fait la dernière fois, mais je vais lire le reste. C'est une inscription dans le traitement des patients adultes et des enfants présentant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65 et possédant suffisamment de cellules réiniennes viables.

Vous avez considéré que le SMR était important, que l'ASMR était de niveau II dans la prise en charge de cette maladie prenant en compte la qualité de la démonstration de l'efficacité de LUXTURNA dans une étude de phase III comparative versus l'absence de traitement, randomisée, multicentrique, malgré le caractère ouvert de l'étude ; la pertinence du critère de jugement principal évaluant la vision fonctionnelle des patients par un test de mobilité (MLMT) et la pertinence clinique de la quantité d'effet observée après un an de suivi par rapport à l'absence de traitement ; le besoin médical non couvert dans une maladie invalidante et cécitante ; et l'absence de démonstration robuste d'un effet de LUXTURNA sur la qualité de vie.

L'ISP, j'y reviendrai.

Pour la place dans la stratégie, vous estimez que LUXTURNA est un traitement de première intention chez les adultes et les enfants ayant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques (homozygotes et hétérozygotes composites) confirmées du gène RPE65 et possédant suffisamment de cellules réiniennes viables.

Vous avez une demande particulière inhérente à la prise en charge. Vous estimez que la décision de mise sous traitement doit faire l'objet d'une RCP et doit reposer sur un faisceau d'examen, notamment pour déterminer le nombre de cellules viables suffisant, comportant un test génétique, des examens d'imagerie (tomographie en cohérence optique, optique adaptative), électrorétinogramme et des examens psychophysiques tels que la pupillométrie, l'acuité visuelle, le champ visuel et le test de mobilité.

Vous avez formulé une demande de données. Vous souhaitez la mise en place d'un suivi des patients traités par LUXTURNA permettant le recueil des données suivantes : les caractéristiques des patients inclus (âge, symptômes cliniques, comorbidités, co-traitements) ; les conditions de mise sous traitement notamment la détermination du nombre de cellules viables suffisant (avec les mêmes critères que ceux édictés plus haut) ; conditions d'utilisation, c'est-à-dire le nombre d'injections et le délai entre le traitement des deux yeux ; l'impact du traitement à court et long terme sur la fonction visuelle évaluée par le test de mobilité et sur la qualité de vie ; la tolérance à court et long terme, notamment les événements indésirables liés à la procédure d'injection et au risque immunogène et les effets systémiques.

Vous estimez que dans le cas où les études prévues (registre européen et suivi à long terme des patients traités par LUXTURNA au cours des études cliniques) ne permettraient pas de répondre

à ces questions, une étude spécifique devra être mise en place.

Vous annoncez que vous souhaitez réévaluer LUXTURNA dans cinq ans sur la base des données qui seront disponibles comprenant les données du registre européen, les données de suivi à long terme des patients traités par LUXTURNA au cours des études cliniques, les données de l'étude demandée par la Commission si les études déjà programmées ne sont pas susceptibles de répondre à l'ensemble de vos questions et les données des patients traités dans le cadre du remboursement dérogatoire.

Avez-vous des remarques sur ces aspects ?

(Réponse négative)

Je passe la parole à [REDACTED]. Le laboratoire revendiquait un ISP. Nous avons mis les éléments dans le document. Nous allons les rappeler, et il faudra vous prononcer.

[REDACTED], pour la HAS.- Voici les éléments constitutifs de l'ISP qui vous sont proposés. Compte tenu de la gravité de la pathologie évoluant automatiquement vers la cécité, son début étant soit précoce dès la naissance (formes sévères évoluant rapidement), soit dans l'enfance et l'adolescence avec une progression plus lente de la maladie ; de sa grande rareté ; du besoin médical non couvert ; de la réponse au besoin identifié en termes d'amélioration de l'acuité visuelle fonctionnelle des patients par rapport à des patients non traités mais des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme ; de l'absence de démonstration robuste de l'efficacité du voretigène néparvovec sur la qualité de vie ; de l'impact négatif sur l'organisation des soins (administration à l'hôpital, au bloc opératoire en conditions d'asepsie contrôlée, hospitalisation de 24 heures, suivi régulier des patients, un seul centre à ce jour habilité à pratiquer les injections sous-rétiniennes, diagnostic par test génétique), quoique très faible du fait de la rareté de la maladie, LUXTURNA est ou n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous aurions dû y penser même sur la demande du laboratoire. Vous voyez le pour et le contre, c'est une innovation de rupture pour une maladie sévère avec un besoin non couvert. Ces paramètres doivent être pris en compte et ont été pris en compte dans le niveau d'ASMR octroyé. C'est un niveau absolument remarquable et rare. A l'inverse, il y a une certaine incertitude à long terme et un impact négatif sur l'organisation des soins. C'est sur l'incertitude à long terme que nous pouvons pencher, ce sont des arguments qui ne vont pas en faveur d'un intérêt de santé publique. Ce n'est pas très simple. C'est un produit déjà valorisé.

M. le P^r CLANET.- Quel est l'impact négatif sur l'organisation des soins ? Sur les personnes dans cette situation, quand nous avons eu l'ophtalmologiste qui nous a expliqué, l'approche thérapeutique telle que mise en place et faite par les spécialistes, je ne vois pas pourquoi on dit que c'est un impact négatif sur l'organisation des soins.

[REDACTED], pour la HAS.- L'impact est dans la consommation de soins qui ne l'étaient pas

auparavant. Nous contrebalançons cela par la rareté de la maladie. L'impact sera certainement très faible.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est un terme sévère mais classique qui nous demande d'évaluer l'organisation des soins et la charge supplémentaire ou non que cela représente pour le patient et le personnel de santé.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je propose à la lecture (quand vous en parler) d'enlever le qualificatif de « négatif ». Cela a un impact en termes de consommation des soins. Cela précise la discussion.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce n'est pas un argument majeur, mais tout à fait.

Le seul argument qui ne serait pas en faveur, c'est l'absence de suivi à long terme qui résulte du fait que c'est une innovation de rupture tout à fait intéressante avec un recul modeste pour l'instant.

M. le D^r KOUZAN.- Je ne considère pas comme impact négatif le fait d'avoir une injection non pas intraoculaire mais rétro-oculaire. C'est une organisation des soins comme mettre un stent. C'est quelque chose de très spécialisé qui doit être fait dans deux ou trois endroits en France.

M. LE PRÉSIDENT.- Au sens propre du terme, il y a un impact, mais ce n'est pas un argument pour voter en défaveur. Non, c'est comme cela. Nous sommes obligés de l'évaluer.

M. le D^r BLONDON.- Au-delà de la doctrine, pour le sens du mot santé publique, j'ai du mal à reconnaître un intérêt de santé publique pour un traitement qui ne touche que quelques unités de patients ou une dizaine au plus.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est un argument qui a été longuement discuté. La Commission a dit que dans le fameux tableau même en cas de maladies rares, nous pouvions attribuer un intérêt de santé publique.

M. le D^r ROSENHEIM.- La santé publique est certes une médecine populationnelle qui s'intéresse au plus grand nombre, mais elle doit aussi s'intéresser aux populations les plus fragiles. En l'occurrence, c'est une population fragile. Je n'ai pas encore d'avis définitif, mais je pencherais un peu pour un intérêt de santé publique.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci de l'avoir exprimé mieux que moi.

M. Le P^r GUILLOT.- Nous sommes dans une situation où il n'y avait rien, et il y a quelque chose. Si à chaque fois que c'est le cas, nous estimons que c'est impact négatif parce qu'il y a une charge de travail, c'est un peu paradoxal. Je pense que l'argument n'est pas recevable.

Sur la morbi-mortalité, c'est plus recevable, mais sur l'interventionnel, heureusement que cela existe !

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce qui est prématuré pour l'intérêt de santé publique, c'est que les résultats sont très récents sur un nombre faible de malades. Quand l'étude qui a été demandée sera disponible, il n'y aura pas de discussion sur l'intérêt de santé publique. Je comprends qu'il y en ait une maintenant.

M. le P^r CLANET.- Je ne suis pas d'accord. Si c'est l'argument, nous aurions dû en tenir compte sur l'ASMR et non pas sur l'ISP.

M. LE PRÉSIDENT.- Chacun s'est exprimé. Je vous avais dit que ce n'était pas évident. Nous avons habituellement moins de difficulté à juger.

M. le P^r GUEYFFIER.- Quel est l'impact de décider d'un impact de santé publique ?

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- En l'occurrence avec une ASMR II, il n'y a pas d'impact en termes de décision. Cela ne change pas la décision.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- L'ISP est un critère du SMR, qui peut vous permettre de moduler le SMR comme vous le souhaitez. Puis, il y a une autre utilisation (mais le médicament n'est pas concerné) dans les textes, c'est dans certains cas pour décider ou non de l'inscription sur la liste en sus.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce n'est pas le cas aujourd'hui. C'est moins aigu qu'habituellement. Nous pouvons passer au vote. Qui est pour un ISP comme le demande le laboratoire ?

(Il est procédé au vote.)

Pour un ISP : 13 voix

Contre un ISP : 7 voix