



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 septembre 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occupations 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.

FIXAPOST – Inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Aucun membre ne doit quitter la salle.

[REDACTED], pour la HAS.- Il s'agit de la demande d'inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités de la spécialité FIXAPOST, association fixe de latanoprost et de timolol, dans l'indication réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêtabloquants ou aux analogues de prostaglandines administrés localement.

FIXAPOST se présente sous forme de récipient unidose sans conservateur. C'est un médicament hybride de XALACOM (mêmes principes actifs) qui lui, est présenté en flacon multidose avec conservateur.

Le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR de niveau IV versus XALACOM dans les indications de l'AMM.

À l'appui de cette inscription, le laboratoire a réalisé une étude de phase III de non-infériorité, comparative versus XALACOM, en simple aveugle pour l'investigateur. La non-infériorité de FIXAPOST à XALACOM a été démontrée en population per protocole, en termes de variation de la pression intraoculaire après 12 semaines (critère de jugement principal).

Concernant les données de tolérance issues de l'étude de non-infériorité, l'incidence globale des événements indésirables systémiques a été similaire dans les deux groupes de traitement (de l'ordre de 13 %). L'incidence globale des événements indésirables oculaires liés au traitement a été aussi similaire dans les deux groupes de traitement : 12,6 % dans le groupe FIXAPOST et 10,4 % dans le groupe XALACOM. L'événement indésirable oculaire le plus souvent retrouvé a été l'irritation oculaire sur les deux groupes (2,9 %).

Le laboratoire a également fourni deux études observationnelles afin d'évaluer l'impact des conservateurs présents dans certains collyres sur l'évolution de la maladie. Il y a également une étude de cohorte longitudinale rétrospective basée sur les données présentes dans l'Échantillon généraliste de bénéficiaires. L'objectif principal était d'évaluer l'effet des conservateurs sur le recours à la chirurgie chez plus de 12 000 patients traités par collyre hypotonisant, avec ou sans conservateur, en France entre 2008 et 2016. Le laboratoire a également fourni une deuxième étude observationnelle française réalisée sur la période 2013-2016 dont l'objectif principal a été de comparer les signes et symptômes oculaires chez 62 patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire traités en monothérapie par des analogues des prostaglandines avec ou sans conservateur.

Ces études n'ont pas été décrites dans le document préparatoire dans la mesure où elles ne concernent pas FIXAPOST.

Il est à noter que la population cible pour ce type de collyres est ancienne et qu'aucune nouvelle donnée épidémiologique n'est disponible. De ce fait, une requête sur le SNIIRAM est en cours afin d'essayer d'approcher cette population cible.

En conclusion, les données fournies par le laboratoire ne permettent pas de démontrer que la tolérance de FIXAPOST est supérieure à celle de XALACOM du fait de l'absence de conservateur.

Il est à noter dans ses précédents avis concernant les collyres antiglaucomateux, notamment ceux d'autres spécialités hybrides formulées sans conservateur, la Commission a acté le fait que les collyres sans conservateur doivent être privilégiés par rapport aux collyres conservés du fait d'une meilleure tolérance mais ne leur a jamais reconnu d'ASMR considérant que les collyres sans conservateurs devaient être la norme.

Merci.

M. LE PRÉSIDENT.- L'exposé qui vous a été fait est très clair et la conclusion également. C'est un médicament hybride qui, malgré l'absence de conservateur, n'a pas de preuve de meilleure tolérance. Nous n'avons jamais eu de preuve de meilleure tolérance chez les collyres sans conservateur par rapport aux collyres avec conservateur alors qu'il y a un réel avantage théorique, mais les études n'ont jamais réussi à le montrer.

L'intérêt de ce médicament hybride ne fait pas de doute. Les autres ont un SMR important. De là a demandé un ASMR IV par rapport à XALACOM, c'est un peu élevé. En principe, il n'y a pas de raison malgré l'absence de conservateur, compte tenu de l'absence de bénéfice supplémentaire par rapport à XALACOM. Voilà ce qui vient d'être dit et que je me permets de synthétiser.

M. le P^r DUFOUR.- En regardant le projet d'avis, dans le tableau 1, la variation de pression intraoculaire entre J0 et J80 est 0,45. Cela a une signification clinique ?

M^{me} MARTINEZ, pour la HAS.- Il faut un minimum de 1,5 mmHg.

M. le P^r DUFOUR.- Mais 0,45 ?

M. LE PRÉSIDENT.- Sur le produit princeps, il y a plusieurs études. Il n'y a jamais eu plus de 0,45 ?

[REDACTED], pour la HAS.- En l'occurrence, l'évolution moyenne pour FIXAPOST est de $-0,45 \pm 1,82$, et pour XALACOM, $-0,49 \pm 2,39$, avec un intervalle de confiance à 95 % compris entre -0,54 et 0,51. La borne inférieure de cet intervalle de confiance était supérieure à -1,5 mmHg. C'était la borne pour prouver la non-infériorité. Nous sommes bien dans la borne de non-infériorité. Nous sommes supérieurs.

M. le P^r GUILLOT.- Je me suis laissé prendre au piège en lisant le dossier. L'objet de l'étude n'est pas de baisser la pression oculaire. Ce sont des gens déjà équilibrés avec le traitement de fond à qui on passe cela en relais et qui restent équilibrés, avec un objectif de non-infériorité qui est tout à fait atteint comme vous venez de le dire. On n'attend pas de ce produit de faire baisser les gens.

M. LE PRÉSIDENT.- Il n'y a pas d'effet surajouté.

M. le P^r GUILLOT.- Il n'y a pas de perte d'efficacité. On garde l'efficacité acquise

précédemment.

M. LE PRÉSIDENT.- Sans autre question, le laboratoire revendique un SMR important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité.

Le laboratoire demande un ASMR IV, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : unanimité.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Pour ce dossier, le laboratoire demandait V versus XALACOM. Êtes-vous d'accord pour faire V versus XALACOM ?

Nous vous proposons d'adopter sur table.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Merci.

seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

