



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 novembre 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 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. VERKAZIA – Inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent participer à l'examen.

(L'expert, Élodie Michaud, entre en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- [REDACTED], tu as la parole.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Nous voyons l'examen du dossier VERKAZIA, 1 mg/ml, collyre en émulsion de ciclosporine. Il s'agit d'une demande d'inscription Sécurité sociale et collectivités.

VERKAZIA est indiqué dans le traitement de la kérato-conjonctivite vernale sévère chez les enfants à partir de quatre ans et les adolescents.

La dose recommandée est d'une goutte dans l'œil ou les yeux atteints quatre fois par jour pendant la saison des kérato-conjonctivites vernales. Si les signes et symptômes persistent après la fin de la saison, le traitement peut être maintenu à la dose recommandée ou à une dose réduite à une goutte deux fois par jour. Le traitement doit être arrêté à disparition des signes et symptômes et réinstauré si ceux-ci réapparaissent.

VERKAZIA est le premier collyre de ciclosporine ayant cette indication. Il existe deux autres collyres à base de ciclosporine, IKERVIS et RESTASIS, qui n'ont pas cette indication. Toutefois, ces produits sont indiqués hors AMM dans la kérato-conjonctivite vernale. Sinon on dispose aujourd'hui de préparations hospitalières à base de ciclosporine.

Le laboratoire a fourni deux études cliniques, une première étude de phase II/III, NOVARTIVE, réalisée chez des patients ayant une forme modérée à sévère et avec une formulation différente de celle retenue pour VERKAZIA. Cette étude n'a pas été prise en compte dans le document préparatoire qui vous a été transmis.

Le laboratoire a également fourni l'étude VEKTIS, étude de phase III de supériorité versus le véhicule. C'était une étude randomisée en double aveugle multicentrique réalisée chez 168 patients avec une kérato-conjonctivite sévère.

Les patients ont été traités pendant quatre mois avec deux posologies différentes de VERKAZIA, celles qui ont été retenues dans l'AMM avec une goutte quatre fois par jour ou une goutte deux fois par jour, versus le véhicule qui était une émulsion.

Le critère de jugement principal était un critère composite qui a été mis au point spécifiquement pour cette étude et qui a été validé par l'EMA. Il s'agit d'un score de coloration à la fluorescéine apprécié par l'échelle d'Oxford modifiée, échelle en 7 points (0, 0,5 et de 1 à 5). Cette échelle a été modulée en tenant compte du recours au traitement de secours, qui était un collyre de dexaméthasone, ou la survenue d'ulcère cornéen. Il a été appliqué une pénalité d'un point pour la survenue d'ulcère cornéen et pour chaque cure de corticoïdes.

Les patients inclus étaient en majorité des enfants (trois quarts). L'âge moyen était de neuf ans à peu près. C'était principalement des garçons, qui sont les plus touchés par cette maladie.

Sur le critère de jugement principal, il a été appliqué une méthode pour gérer l'inflation du risque alpha du fait des trois bras de l'étude.

Pour les résultats, sur le critère de jugement principal, il a été obtenu avec la ciclosporine quatre fois par jour une variation de 2,06 points sur le score composite. Pour la ciclosporine deux fois par jour, il a été obtenu une variation de 1,93 point, et avec le véhicule, 1,34 point. Cela fait une différence pour chacun des groupes ciclosporine de 0,76 point et de 0,67 point. Dans les deux cas, la différence était statistiquement significative.

Un certain nombre de critères de jugement secondaire ont été évalués avec des mesures répétées à différents temps de mesure. Toutefois, ces critères n'ont pas été hiérarchisés. Ils ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire. Ils ont été présentés dans le document, à titre indicatif.

Concernant la tolérance, les effets indésirables ont touché 20 % des patients pour ceux qui étaient considérés comme liés au traitement. Il s'agissait principalement de douleur et de prurit oculaire.

Sur la base de ces données, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique et revendique un ISP faible.

Pour ce dossier nous avons fait appel au Docteur Élodie Michaud, ophtalmologue au CHU de Clermont-Ferrand, et nous aurons l'avis de nos deux référents, Yossi Bonnaire et Jean-Christophe Mercier.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci. Vous avez la parole.

M^{me} le D^r MICHAUD. - Une précision. Je suis pédiatre et allergologue. Je dirige une consultation multidisciplinaire avec mon collègue ophtalmologiste de Clermont-Ferrand.

Si on fait un rappel sur la kérato-conjonctivite vernale, c'est une pathologie inflammatoire qui est assez rare, donc peu connue. Elle est de plus en plus connue puisqu'elle est enseignée actuellement, mais il y a une dizaine d'années, nous voyions des patients arriver avec de fortes atteintes. Cela touche principalement les enfants et surtout les garçons. Dans la population étudiée, c'est représentatif de la pratique.

Cela peut atteindre l'enfant assez jeune. Personnellement, on a vu des symptômes de kérato-conjonctivite dès l'âge de neuf mois, chez un tout petit qui avait déjà des signes de conjonctivite. Cela peut atteindre l'enfant jeune, mais généralement, le diagnostic se fait vers cinq ans.

Il n'y a pas de pronostic vital engagé, mais cela peut atteindre l'œil de façon sévère et parfois irréversible si le patient n'est pas bien pris en charge. Comme vous le savez, la kérato-conjonctivite vernale s'améliore et disparaît généralement au-delà de la puberté. Certains gardent une atteinte ophtalmique, mais dans la vernale pure, c'est assez rare.

En pratique, la vernale, cela occasionne des symptômes oculaires invalidants, surtout sur la période printano-estivale, mais certains enfants sont gênés toute l'année. Il y a inconfort visuel, mais surtout l'atteinte sévère occasionne une douleur visuelle et une photophobie obligeant les patients à se protéger de la lumière et parfois même à s'isoler dans l'obscurité.

En termes de traitement, on a plusieurs options. Pour les formes bénignes, le traitement repose sur des antihistaminiques locaux. On va donner aussi des larmes artificielles et on va demander aux enfants de se protéger de la lumière. Dans les formes un peu plus sévères notamment sur la période estivale, il y a souvent une indication de traitement anti-inflammatoire. Le premier recours, ce sont les anti-corticoïdes locaux, que l'on utilise très souvent, mais si les poussées s'enchaînent et que cela intensifie, nous devons utiliser un autre médicament qui est un immunosuppresseur, donc la ciclosporine. Si nous utilisons trop souvent les corticoïdes locaux, il y a des effets secondaires, comme la cataracte précoce, les glaucomes, etc.

Voilà pour le rappel succinct de la maladie.

On m'a demandé un regard neutre sur le dossier VERKAZIA. Je vais essayer de le présenter succinctement. J'ai trouvé qu'au niveau méthodologique, le double insu, le groupe contrôle et l'aspect multicentrique étaient importants. La pathologie est assez rare. Le fait d'avoir un recueil sur des populations différentes, des investigateurs différents est intéressant.

Dans les deux études, il y a un nombre conséquent de patients, plus d'une centaine de patients étudiés. En termes de posologie, dans l'étude NOVATIVE, on a deux concentrations évaluées, efficaces sur les deux concentrations, mais la plus efficace semble être le 0,1 %. Dans les préparations hospitalières qui existent actuellement en France, nous avons la ciclosporine 2 % à Paris, et à Clermont-Ferrand, on a une préparation hospitalière spécifique dosée à 1 %. Nous avons des dosages un peu moindres.

Après, pour la durée de l'étude, j'ai trouvé que c'était court. Cette pathologie évolue sur plusieurs années. Mais quand on fait une étude, on ne peut pas faire trop long, mais c'est peut-être un peu court.

Après, quant à la population, elle est représentative de la réalité clinique. On a des enfants qui sont âgés de neuf ans. On a des enfants et des adolescents, donc cela correspond à la population habituelle.

Sur les critères d'évaluation, dans l'étude NOVATIVE, nous avons plutôt l'évaluation sur une amélioration fonctionnelle. C'est ce que nous utilisons en pratique clinique. Si nous jugeons l'étude VEKTIS, j'ai trouvé que c'était pertinent d'utiliser la coloration à la fluorescéine, pondérée par l'utilisation de corticoïdes et apparition d'ulcère. Le grade IV de la classification, s'il augmente, ne peut pas être coté. L'ulcération est importante à décrire. Puis l'utilisation de corticoïdes, ce sera un caractère dynamique sur l'évolution de la maladie, sachant que dans le groupe VEKTIS, il y avait un nombre plus important de patients sévères par rapport au groupe contrôle.

Il est dommage qu'ils n'aient pas comparé dans l'étude VEKTIS à une ciclosporine hospitalière. Ils l'ont justifié et bien argumenté, mais cela pourra être amélioré et fait dans les années à venir pour comparer les deux formules.

Dans les études, ils montrent que la ciclosporine est efficace. Il y a une plus grande proportion de patients guéris à 12 mois dans le groupe traité versus le groupe véhicule. Ils ont moins recours au traitement par corticoïde. En pratique courante, effectivement, dès que nous mettons les patients sous ciclosporine, nous avons une vraie amélioration et une vraie épargne cortisonique. Cela représente bien ce que nous voyons en réalité clinique.

Si nous regardons l'effet du véhicule, il n'est pas nul. Nous pouvons nous demander pourquoi il y a un effet. Déjà, le véhicule lave tous les facteurs inflammatoires. Dans le cadre de jugement principal, nous nous rendons compte que l'utilisation de corticoïdes est tolérée, parce que c'est éthique. Nous ne laissons pas les enfants souffrir. Peut-être que l'utilisation de corticoïdes a permis un certain degré d'amélioration.

En pratique, l'apport de l'immunosuppresseur de la ciclosporine est important. Il a un vrai effet d'épargne cortisonique. C'est important. C'est un service qui est satisfaisant. L'efficacité a été montrée. En termes d'effets secondaires, ils ont bien décrit la quasi-absence d'effets secondaires graves. Il n'y a pas de passage systémique de la ciclosporine. C'est important.

En pratique, la ciclosporine provoque des douleurs à l'instillation. C'est connu. C'est bien retrouvé dans VERKAZIA. C'est parfois un facteur de non-observance. Mais c'est la molécule qui déclenche ce type de symptôme.

Avec l'immunosuppresseur, la qualité de vie est améliorée. Nous avons des enfants qui sont mieux sur le plan clinique, donc qui vont avoir une qualité de vie meilleure. Il y a un impact sur l'absentéisme scolaire, sur les communications puisqu'ils sont stabilisés. Il y a probablement un impact sur l'incidence des hospitalisations.

Ensuite, le fait que la formule soit sans conservateur, c'est indispensable. Nous avons affaire à des enfants atopiques, donc à risque de sensibilisations multiples et variées.

Point important à souligner, si VERKAZIA est distribué en officine, c'est quand même un gage de simplicité. Actuellement, ceux qui ont besoin de ciclosporine ont besoin d'aller dans les hôpitaux qui fabriquent la ciclosporine. Je fais partie d'une région assez vaste et peu dotée en secteur hospitalier. Les patients font de longs trajets pour se fournir en ciclosporine. Ce serait un effet de simplicité et de délivrance du produit à plus de monde, car ce serait plus facile d'accès.

En termes de population, dans l'étude VEKTIS, la population décrite correspond à la réalité quotidienne de la kérato-conjonctivite. Cela s'adresse à des patients sévères ayant besoin de ciclosporine, ayant besoin d'un traitement de fond. Ce sont ces patients qui utiliseront beaucoup de corticoïdes, donc à risque d'obtenir des complications.

Conclusion, la ciclosporine montre une efficacité. C'est vu et prouvé dans l'étude, ce qui est important. Ce qui est le plus utile est d'avoir une ciclosporine standardisée ayant un rapport bénéfice/risque à mon sens satisfaisant et apportant une bonne alternative aux traitements

fabriqués en pharmacie hospitalière. C'est parfois compliqué d'avoir les moyens humains pour fabriquer beaucoup de ciclosporine. À Clermont-Ferrand, c'est notre grosse difficulté.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour votre rapport très complet. Je cède la parole à Yossi Bonnaire et Jean-Christophe Mercier.

M. Le Dr BONNAIRE.- Bonjour et merci pour votre rapport que j'ai trouvé extrêmement complet, d'autant plus que vous n'êtes pas ophtalmologiste de spécialité. J'ai trouvé cela parfait.

Finalement, par rapport à vos conclusions, je suis complètement sur cette idée que la ciclosporine est un vrai virage pour ces jeunes patients sur lesquels vous avez bien décrit l'impact à la fois clinique, mais aussi sur la qualité de vie.

Il est vrai que c'est un peu tempéré de notre côté sur les résultats par rapport au risque alpha et qualité de vie. C'est considéré comme exploratoire par les méthodologistes.

J'aimerais appuyer le point des cliniciens sur la qualité de vie. Ce sont des patients chez qui le traitement actuel par corticoïde a vraiment un impact très fort dans le sens où cela nécessite des suivis et des consultations très régulières pour vérifier les effets secondaires des corticoïdes. Le glaucome chez l'enfant, la cataracte chez l'enfant cortico-induite... Cela a des conséquences parfois pour la vie. Un jeune patient qui est au long cours sous corticoïdes locaux et que l'on doit opérer de la cataracte, c'est quand même un impact extrêmement important. Le glaucome également.

J'ai quelques petites remarques sur le fait qu'ils n'aient pas comparé aux autres ciclosporines. Je pense que l'absence d'AMM justifie complètement l'absence de comparaison. Vous parliez très justement de la simplicité qu'apporterait l'accès en pharmacie hospitalière. Cela n'apparaît pas dans nos analyses de cette étude, mais il est évident que les parents qui doivent amener à la pharmacie hospitalière avec parfois plein d'embûches, cela simplifie énormément la qualité de vie. À Paris, nous avons la chance d'avoir plusieurs centres, mais, par exemple, à Paris pendant longtemps, certaines ciclosporine étaient mal tolérées, puisque ce n'était pas fait de la même façon, même les praticiens étaient perdus pour dire dans quelle pharmacie hospitalière aller. Cette forme standardisée est quelque chose extrêmement importante.

Ce qui n'apparaît pas, sûrement parce que la durée d'étude n'est malheureusement pas assez longue... Pour rappel, c'est une pathologie qui évolue comme les allergies par saison chaude et froide. Sur un an, nous pouvons avoir six mois de saison chaude, puis pendant six mois, il ne se passe plus grand-chose. On ne sera peut-être pas dans les atteintes très sévères, stade 4 et 5. Il faudrait des études de quasiment deux ans pour un recul suffisant.

Un autre effet de la ciclosporine en vraie vie, par les praticiens qui l'utilisent et qui sont spécialistes de cela, c'est l'effet antifibrosant à moyen et long terme de la ciclosporine sur la fibrose de la vernale. Cela n'apparaît pas uniquement avec les scores d'Oxford et de qualité de vie. Mais nous le constatons parmi les ophtalmologistes, et cela n'apparaît pas dans ce type d'étude. Cet essai sur la fibrose de la paupière est extrêmement important, car c'est ce qui va entraîner des ulcérations et des astigmatismes, parfois des amblyopies (le fait que l'œil ne soit

pas stimulé par le cerveau). Vous avez parlé d'un patient de neuf mois. Cela a un impact énorme. Si nous pouvons « casser » ces effets, c'est majeur pour sa vie future.

Nous avons une quantité d'effet à mon sens importante, avec une qualité de vie qui, bien que les résultats soient exploratoires, en vraie vie, l'impact est important. Les effets secondaires sont effectivement à rechercher et surveiller pour le très long terme. En pratique, cela pique et brûle, mais c'est souvent au début, et après plusieurs semaines et mois d'instillation, souvent, les patients s'habituent et ressentent moins cet effet de douleur à l'instillation.

Comme vous les voyez en consultation pédiatrique dans un contexte d'atopie, l'automédication par corticoïde, chose qui n'apparaît pas trop dans ces études, est un autre point qui donne du poids, à mon sens, dans l'évaluation de ce produit. Les parents savent qu'en période chaude, ils vont mettre quelques petites gouttes de dexaméthasone. C'est compliqué d'avoir rendez-vous avec l'ophtalmologiste. Je pense qu'il y a une part d'automédication des parents par les corticoïdes qui majore les effets secondaires des corticoïdes. Est-ce que dans votre vie de praticienne, vous le constatez et dans quelle mesure ?

M^{me} le D^r MICHAUD. - Nous avons quelques patients qui ne supportent pas la ciclosporine et qui utilisent des corticoïdes. D'autres pour des raisons logistiques, parce qu'ils n'avaient pas accès à l'ophtalmologiste, vont s'automédiquer puisqu'ils savent que le corticoïde guérit tout de suite. Nous avons quelques patients en consultation d'allergologie, qui était d'anciens patients ayant une vernale, qui avaient cessé le suivi et qui avaient des printemps et des étés avec des utilisations de corticoïdes assez astronomiques. Il y a un risque pour ces patients. Je pense que la ciclosporine apporte une vraie stabilisation de l'état inflammatoire de l'œil.

M. Le D^r BONNAIRE. - De votre côté, les ophtalmologistes utilisent-ils d'emblée la ciclosporine dans les stades 4 et 5 (hors AMM) ?

M^{me} le D^r MICHAUD. - Oui, on l'utilise assez rapidement. Il y a une utilité et un effet bénéfique. Dès que nous avons une utilisation trop importante de corticoïdes dans le diagnostic de vernale, nous posons le diagnostic assez rapidement.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci, je cède la parole à Jean-Christophe.

M. Le D^r MERCIER. - Vous avez eu la gentillesse de demander à un pédiatre non ophtalmologiste d'avoir son regard sur ce médicament.

Je reçois des points. Il est évident que disposer d'un médicament standardisé et donc sous forme industrielle, sans conservateur, en unidose, prêt à l'emploi, c'est infiniment mieux que des recettes maisons. Nous apprenons que Clermont-Ferrand a une recette différente de Paris, et je passe sur les autres villes et le reste de l'Europe.

Par ailleurs, si j'ai bien compris la première étude, non publiée à ma connaissance (mais j'ai pu rater la publication), l'étude pilote NOVATIVE, il y avait en fait un médicament ciclosporine avec un autre conservateur, du chlorure de benzalkonium alors que dans la deuxième, c'est du chlorure de cétafonium. Il y a eu un changement peut-être parce que nous avons évolué dans la fabrication.

Troisième remarque, il a fallu 51 sites, dans 11 pays, dont 8 européens, et cela va d'Israël aux États-Unis, pour randomiser 169 patients. Je sais que c'est une pathologie rare, mais nous avons l'impression que ce n'est pas le même dynamisme que nos amis cardiologues avec de grands nombres de patients et c'est très bien fait. Là, le nombre de patients est très faible.

Quatrième point, nous avons un score composite. Nous avons une échelle de 0 à 0,5 puisque cela va jusqu'à 5. C'est l'échelle d'Oxford, puis il y a une échelle en lampe à fentes pour essayer d'évaluer objectivement une réponse. Comme nous avons dû demander à un traducteur non professionnel de traduire cela, on dit que c'est un « score avec pénalité ». Je ne sais pas ce que veut dire « pénalité ». J'ai du mal à reconstituer. J'ai mis à dessein la publication de mai 2019 dans *Ophthalmology* permettant d'avoir des éléments sources. On dit que c'est le nombre de « rescue medication » qui est le plus significativement diminué. En quelque sorte, le score est, semble-t-il, significatif parce qu'on a moins utilisé des traitements de secours. Le reste est un peu marginal.

Sur les quantités de médicaments, puisque les ophtalmologistes utilisent des gouttes, ce n'est pas entièrement standardisé. Puis pour mettre des gouttes dans les yeux de mes petits-enfants, une goutte tombe dans la paupière et l'autre au niveau de la conjonctive. Ce n'est pas totalement identique à des microgrammes ou milligrammes des posologies de dopamine par voie intraveineuse. Nous sommes vraiment dans quelque chose d'aléatoire.

Tout sort, dans la lecture de l'article et du rapport qui est très bien fait par [REDACTED], comme des éléments significatifs. C'était impossible de reprendre pour moi l'analyse de ce score avec ses pénalités. Cela fait un essai relativement bien fait. Quelque part, c'était quelque part compliqué à faire.

Moi, j'en sortirai avec la conclusion que nos revendications du laboratoire sont fondées, c'est-à-dire quelque part un SMR important. Vous dites que cela vous a changé la vie. Sur l'ASMR, nous n'avons pas vraiment d'élément de comparaison. Nous allons probablement suivre l'ASMR III. Mais c'est plus compliqué.

Par contre, au niveau du calcul du nombre de patients, on nous dit, un, qu'il faut aller sur les incidences européennes pour augmenter le nombre de patients. Je suis désolé, Dominique Brémond-Gignac, que je connais bien, a fait une étude en France qui donne des chiffres beaucoup plus faibles. Lorsque vous savez que 800 000 enfants naissent chaque année à peu de choses près et que vous avez un pourcentage de 0,3 pour 10 000 sur la base de 800 000 naissances dans une tranche de 4 à 16 ans, cela fait un nombre infiniment inférieur de patients.

Comme vous ajoutez qu'en général à l'adolescence, on ne sait pas pourquoi, cette pathologie vernale disparaît, cela diminue encore de moitié le nombre de patients susceptibles de bénéficier de ce médicament. Je ne suis pas sûr du calcul du laboratoire sur le nombre de patients.

Enfin, je suis étonné par le fait que l'on précise que ce médicament est orphelin et que l'on demande un ISP que le laboratoire estime comme faible. De deux choses l'une, il y a un ISP ou pas. Ce n'est pas très logique. Pour l'ISP faible, je veux bien. C'est un petit nombre de patients,

beaucoup moins que celui estimé par le laboratoire dans le calcul « pifométrique » ou ophtalmologique.

Deuxième point, nous avons quand même le sentiment que c'est un médicament qui vous apporte quelque chose d'important et si on peut éviter les corticoïdes qui peuvent être pourvoyeur de cataracte, puisque c'est le plus important, ou de cicatrice, c'est un vrai plus.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

M. Le P^r MERCIER.- Je suis pour du SMR important, ASMR III et pour l'ISP, c'est un point d'interrogation.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup pour vos avis concordant sur ce médicament aussi bien en ce qui concerne la standardisation de la ciclosporine, la qualité de vie, la diminution de recours aux corticoïdes. Je pense qu'il y aura des questions de la part des membres.

M. le P^r CLANET.- Parce qu'on sait que la ciclosporine est un immunosuppresseur puissant, je suis rassuré sur le fait que cela n'a pas de passage systémique.

Deuxièmement, la durée d'utilisation dans l'étude était courte et il y a toujours un risque infectieux potentiel local à utiliser cela. Je sais que vous avez l'expérience. Il me semble que c'est mieux que les corticoïdes. Est-ce que vous avez constaté les risques infectieux locaux sur l'utilisation au long cours ?

M. Le D^r BONNAIRE.- Moi, j'en examine rarement, puisque c'est extrêmement rare et surtout des formes à ces stades, c'est généralement à l'hôpital.

De ce que j'ai pu relever de discussion, on y a rien de plus qu'avec les corticoïdes. Au niveau infection, c'est difficile. L'allergie et l'atopie font qu'il y a une baisse d'immunité locale. Pour les risques d'infection, rien de dramatique n'a été révélé en particulier.

M^{me} le D^r MICHAUD.- Je suis d'accord. Nous n'avons pas d'infection alors qu'on les examine tous les trois à six mois pour les enfants avec forme sévère. Nous n'avons jamais eu besoin de traiter une affection locale. Si la question est aussi pour la néoplasie locale qui peut se développer, nous n'en avons jamais eu à ma connaissance, sur Clermont-Ferrand.

M. Le P^r GUILLOT.- Je suis surpris. C'est un inhibiteur de calcineurine. Sur le risque infectieux, j'entends votre réponse, mais je pense qu'il faut un warning notamment par rapport aux herpes virus.

Deuxièmement, c'est un médicament que l'on va utiliser relativement longtemps chez ces enfants. Dans l'étude, il y a une première et une deuxième période. Cela va jusqu'à huit mois. Par analogie, nous avons l'expérience d'un autre inhibiteur de calcineurine, le tacrolimus, utilisé dans la dermatite atopique sur des durées beaucoup plus brèves, où il y a eu une attention portée (toujours en cours d'analyse) sur les risques de lymphome (systémique ou cutané, mais là, je pense plutôt au lymphome cutané). Je suis surpris que dans le plan de gestion des risques, rien ne soit mis sur cette notion-là. Nous savons que la ciclosporine est un gros fournisseur de lymphome. C'était côté warning.

Deuxièmement, nous avons été amenés à avoir des ciclosporines locales dans d'autres indications, syndrome sec et syndrome de Gougerot-Sjögren, avec au moins pour les syndromes secs un avis négatif. Ne risquons-nous pas de voir un mésusage avec l'utilisation de ce produit dans des indications d'œil sec ? Cela ne serait pas logique puisque les études dans l'œil sec montraient que la ciclosporine n'apportait pas de bénéfice par rapport à un placebo.

M. Le D^r BONNAIRE.- Le risque de prescription dans des formes moins importantes est clair. Je me demande dans quelle mesure nous ne nous limiterions pas à la saison chaude dans l'année. Avec toutes les remarques faites, peut-être que finalement réserver aux formes sévères en période chaude de la maladie, ce serait limiter d'éventuels risques sur le long terme. Même en 24 mois, on ne verra pas arriver de lymphome. Il faut une durée plus longue d'étude pour voir des effets indésirables graves.

M. LE PRÉSIDENT.- C'était précisément ma question. Un traitement discontinu est souhaitable et possible pour maîtriser cette maladie ?

M. Le D^r BONNAIRE.- Je pense et pour limiter le risque de mésusage.

M. LE PRÉSIDENT.- On traite correctement la maladie en donnant traitement discontinu. Ça répond en partie au risque que peut représenter ce médicament.

[REDACTED], pour la HAS.- Je précise qu'il est bien mis dans le RCP qu'il faut arrêter la ciclosporine quand les symptômes sont résolus et reprendre après. C'est prévu par le RCP. Nous pouvons l'ajouter dans la stratégie thérapeutique pour bien insister dessus.

M. Le D^r BONNAIRE.- Cela me semble important.

M. le P^r NIAUDET.- Quelles sont les durées de traitement ?

M^{me} le D^r MICHAUD.- Cela peut être plusieurs années.

M. Le D^r BONNAIRE.- Dans l'année, c'est...

M. Le P^r MERCIER.- Pendant la période allergique.

M^{me} le D^r MICHAUD.- Période chaude : printemps/été.

M^{me} le P^r BRAGUER.- C'est une formule très proche de celle d'IKERVIS. Sur le risque de mésusage, il pourrait exister, mais la solution est de laisser la prescription aux pédiatres. Limiter à l'enfant et non pas l'adulte, puisque c'est une pathologie de l'enfant. D'autre part, ouvrir à la ville, c'est intéressant. Venir exprès en pharmacie hospitalière pour une rétrocession, ce n'est pas judicieux.

Mais sur le mésusage, on réduit la population de la pathologie et aux prescripteurs.

M. le P^r NIAUDET.- Que des ophtalmologues.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Il faut respecter cela, sinon ce sera ce que nous avons refusé à IKERVIS par manque de preuve.

M. LE PRÉSIDENT.- L'indication chez les enfants à partir de quatre ans et chez les adolescents. Cela correspond à ta première préconisation. C'est ville et collectivités. Cela correspond à ce que tu préconises à juste titre. L'avantage, c'est la mise à disposition hors hôpitaux.

M. Le P^r MERCIER.- Pour répondre à Bernard, il semblerait que ce même produit ait été utilisé dans le traitement de l'œil sec sévère chez l'adulte.

M^{me} le P^r BRAGUER.- C'est IKERVIS.

M. Le P^r MERCIER.- Par conséquent, c'est utilisé. Dans les deux essais thérapeutiques que j'ai devant les yeux, cela marche.

M. le P^r NIAUDET.- Avec une concentration beaucoup plus élevée.

M^{me} le P^r BRAGUER.- IKERVIS c'est la même concentration, 1 mg. Actuellement, chez nous, un enfant de cette pathologie traité avec IKERVIS. C'est très proche en formule. Cela évite les préparations hospitalières qui ne sont pas standardisées. Pour éviter le mésusage dans toutes les autres pathologies pour lesquelles il n'y a pas eu de preuve forte avec IKERVIS (et c'est pourquoi nous avons mis un SMR insuffisant), il faut bannir cette pathologie et à la population pédiatrique.

M. LE PRÉSIDENT.- Y avait-il un conservateur avec IKERVIS ?

M^{me} le P^r BRAGUER.- C'est le même.

M. LE PRÉSIDENT.- Il n'y en a pas.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Il n'y en a pas dans IKERVIS. C'est un tensioactif. Dans cette composition, je n'ai pas trouvé de différence.

M. Le D^r BINARD.- Quand on parle de la toxicité de la ciclosporine, il faut le mettre en balance avec les corticoïdes locaux. Quand on parle des autres traitements, le lavage, les gouttes et les antihistaminiques marchent assez mal dans cette pathologie, et dès que l'on met des corticoïdes, c'est magique.

M. le P^r NIAUDET.- Sur les indications des traitements locaux, il faut faire extrêmement attention, que ce soit avec tacrolimus ou ciclosporine, à la concentration de ces préparations. Par exemple, pour l'œil sec, c'est 100 mg/l de ciclosporine alors qu'ici, c'est 1 mg. Pour l'œil sec, c'est 0,1 %.

M^{me} le D^r MICHAUD.- Non, c'est 0,1 % : 1 mg/ml.

M. LE PRÉSIDENT.- La concentration était plus importante pour IKERVIS.

M^{me} le D^r MICHAUD.- Non, à ma connaissance, IKERVIS et VERKAZIA ont la même concentration. 0,1 %. Actuellement, à Paris, la ciclosporine utilisée (AP/HP), c'est 2 %, 20 fois plus élevé.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons un intérêt supplémentaire à avoir ce traitement à disposition.

S'il n'y a pas d'autres questions, merci beaucoup. Nous allons délibérer entre nous.

(L'expert quitte la séance.)

Je pensais que le dossier était clos, mais il ne l'est pas. Avez-vous des remarques complémentaires ?

[REDACTED], pour la HAS.- Je voulais préciser que la prescription est restreinte aux ophtalmologistes. Je voulais parler des formes per annuelles de la maladie. J'avais posé la question au Docteur Michaud. Elle m'avait dit que pour ces personnes qui ont une forme per annuelle, la ciclosporine est quand même administrée en continu.

M. le P^r GUEYFFIER.- Je veux juste un petit point méthodologique. Merci à Jean-Christophe d'avoir réalisé un rapport complet. Dans la reprise de l'évolution dans le temps du critère de jugement principal, il est assez remarquable, assez habituel aussi, mais toujours remarquable, que le groupe contrôle bénéficie d'un véhicule dont l'efficacité est supérieure à ce qu'ajoute la ciclosporine. C'est une petite remarque en passant.

[REDACTED], pour la HAS.- L'experte a souligné aussi que dans l'effet, il y a l'effet de l'émulsion, mais aussi du traitement de secours, donné à tous les patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Elle l'a dit.

Beaucoup de choses ont été dites. Incontestablement, c'est un traitement précieux.

M^{me} MASIA, pour la DSS.- Pour préciser, dans l'avis de CT, nous souhaitons avoir le rationnel de la limitation de prescription. Si vous pouviez le préciser dans l'avis de CT, cela nous serait utile.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord, nous argumenterons.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est l'AMM. Je ne vois pas ce que nous pouvons argumenter.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous collerons à l'AMM.

Nous voyons que c'est un traitement utile qui apporte beaucoup en termes d'aide dans cette pathologie rare avec les conditions de prescription qui ont été données, les avantages étant la standardisation de la ciclosporine, la qualité de vie et surtout la diminution de recours aux corticoïdes, malgré un effet modeste versus l'excipient, bien évidemment.

Si vous voulez bien, nous allons passer au vote. Le laboratoire demande un SMR important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité.

L'ASMR demandé est un ASMR III pour ce médicament qui apporte beaucoup et est unique en son genre dans cette pathologie. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR III : 4 voix

ASMR IV : 16 voix

Merci beaucoup.

Je crois que le laboratoire demande un ISP faible. Je pense que c'est un lapsus. Il y a un ISP ou pas.

C'est une maladie rare.

M. Le D^r BONNAIRE.- Dans la posologie, pour l'instauration du traitement, c'est noté par un ophtalmologiste ou professionnel de santé compétent en ophtalmologie, c'est-à-dire ?

(Rires)

Nous n'avons pas la main dessus.

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'est l'AMM.

[REDACTED], pour la HAS.- Cela correspond peut-être au cas de M^{me} Michaud, qui est pédiatre, mais qui a une consultation d'ophtalmologie allergique.

M. Le D^r BONNAIRE.- Je ne sais pas si elle institue le traitement. Il faut une lampe à fentes et savoir examiner avec.

M. LE PRÉSIDENT.- Le diagnostic est nécessairement fait par l'ophtalmologiste. On peut penser qu'il institue le traitement.

M. Le P^r THIERRY.- Dans d'autres pays européens, il y a des délégations de tâche.

M. LE PRÉSIDENT.- Pour l'intérêt de santé publique, qui, compte tenu des critères que vous connaissez, est pour un ISP ?

(Il est procédé au vote.)

Absence d'ISP : unanimité (20 voix).

Pour les conditions d'inscription, même s'il y a une ambiguïté, je propose de rester sur l'AMM. Sinon nous serons obligés de nous justifier. Je propose de rester comme cela. Merci beaucoup.