



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 janvier 2020

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 – Audition

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- C'est [REDACTED] et le laboratoire est là. Nous procédons à l'audition.

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.**- Tous les membres peuvent participer aux débats, au vote et à l'audition.

*(Les représentants de Santen SAS entrent en séance.)*

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Nous accueillons le laboratoire Santen pour la spécialité VERKAZIA. Installez-vous. [REDACTED].

[REDACTED], **pour la HAS.**- Le 4 décembre dernier, la Commission a rendu un avis sur une demande d'inscription de VERKAZIA, collyre de ciclosporine en émulsion, dosé à 1 mg/ml, ayant une AMM dans la kérato-conjonctivite vernale sévère des enfants à partir de quatre ans et des adolescents. La Commission a rendu un avis favorable à l'inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités, en concluant à un SMR important dans l'indication de l'AMM et à une ASMR mineure, niveau IV, dans la prise en charge de la kérato-conjonctivite vernale sévère chez les enfants à partir de quatre ans, compte tenu de la démonstration de la supériorité de VERKAZIA par rapport à son véhicule, sur un critère composite évalué après quatre mois de traitement, prenant en compte la sévérité des lésions cornéennes, la nécessité de recourir à un traitement de secours et la survenue d'ulcère cornéen chez des patients de quatre ans et plus atteints de kérato-conjonctivite vernale ; compte tenu également d'une taille d'effet modeste par rapport au groupe véhicule ; de l'absence de démonstration d'une supériorité en termes de qualité de vie ; de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme dans une maladie qui nécessite un traitement long qui peut être supérieur à quatre mois dans l'année et sur plusieurs années ; et du besoin médical mal couvert.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Merci [REDACTED]. Vous avez la parole pour un quart d'heure et un quart d'heure de discussion.

**M<sup>me</sup> CURUTCHET (Santen SAS).**- Merci de nous donner l'opportunité de parler de VERKAZIA. Je me présente, je suis Catherine Curutchet, président et directeur général de Santen France.

Je suis accompagnée de Mourad Amrane, ophtalmologiste et senior directeur des sciences cliniques au niveau global de la recherche et développement, de Maëva Dupuis-Deniaud, méthodologiste, biostatisticienne, qui nous a accompagnés dans l'étude VEKTIS depuis le début, de Jean-Sébastien Garrigue vice-président de la recherche et développement au niveau de Santen Europe, et Michael Schmöller, directeur de l'accès au marché au niveau Europe.

Comme vous l'avez entendu et résumé, nous sommes aujourd'hui là pour faire valoir notre point de vue quant à l'évaluation de VERKAZIA dans l'indication de la KCV sévère chez les enfants à partir de quatre ans et jusqu'à l'âge adulte. Lors de son évaluation, la Commission a reconnu une ASMR mineure. Nous considérons que l'ASMR pourrait être considérée comme modérée au vu de la qualité et de la robustesse de l'étude clinique VEKTIS dans une

pathologie rare et sévère, du fait également de la quantité d'effet démontrée et cliniquement pertinente avec une démonstration cohérente d'une supériorité sur l'ensemble des critères mesurés, y compris la qualité de vie, et du fait que cette démonstration doit être considérée, eu égard à l'absence d'alternative médicamenteuse validée telle que la CT l'a stipulé.

Enfin, nous souhaitons que l'avis soit homogène entre les différentes sections et sur le fait que les préparations hospitalières ophtalmologiques ne peuvent être considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

Je passe la parole à M. Amrane pour entrer dans le détail.

**M. AMRANE (Santen SAS).**- Au cours de ma présentation, je souhaiterais vous présenter les éléments cliniques de l'étude VEKTIS, permettant de démontrer la valeur clinique ajoutée de VERKAZIA dans le traitement de la kérato-conjonctivite vernale sévère chez les enfants et les adolescents. En premier lieu, je souhaiterais rappeler à la commission qu'avant la conduite de l'étude VEKTIS, il n'y avait pas de données cliniques fiables, c'est-à-dire provenant d'étude clinique randomisée ayant un nombre inclus suffisant de patients pour avoir la certitude quant au bénéfice/risque du traitement par la ciclosporine dans la kérato-conjonctivite vernale et quant à la posologie optimale de la ciclosporine dans cette indication.

En effet, l'étude VEKTIS est une étude multicentrique de phase III, randomisée, réalisée en double masqué. Nous avons inclus 169 patients dans l'étude clinique. C'est la plus grande réalisée à ce jour, au moment où nous avons réalisé VEKTIS. Nous avons inclus des patients ayant une maladie rare, orpheline, mais en plus, un sous-groupe de patients ayant la forme la plus sévère de la maladie. Il a donc fallu beaucoup de centres. Nous avons fait participer 50 centres. Il a fallu trois ans pour recruter les patients dans cette maladie rare. Les patients inclus sont représentatifs de la population de patients français traités dans cette maladie.

Nous avons choisi des critères cliniques pertinents, en ce sens que nous avons sélectionné des patients ayant une kératite sévère, c'est-à-dire une cornée dont l'état d'altération et d'inflammation était le plus sévère dans l'échelle utilisée dans cette étude, l'échelle d'Oxford, allant de 0 à 5. Les patients étaient en grade 4 ou 5. Ces patients ayant une kératite sévère présentaient de fait des symptômes de la maladie sévère. Nous avons choisi les quatre symptômes les plus cliniquement identifiables par les patients : le larmoiement, la photophobie, le prurit et les sécrétions.

Nous avons également inclus des patients ayant une qualité de vie altérée. Cela se comprend puisqu'ils avaient une kératite et surtout des symptômes sévères. Enfin, nous avons inclus dans cette étude, pour des raisons éthiques, des patients dont nous avons laissé la possibilité d'utiliser un traitement de secours qui était les corticostéroïdes en collyre. Sur ces paramètres, ils se sont tous améliorés. Les améliorations étaient rapides et ont été maintenues pendant toute la durée de l'étude, soit un an.

Voici les fameux critères dont je parlais à l'instant, ceux relatifs à la kératite, la CFS. La kératite est évaluée à l'aide d'un colorant, la fluorescéine. Nous recherchons le degré de coloration à la fluorescéine (score CFS). Le critère primaire était la variation moyenne de ce

score sur quatre mois, score qui était ajusté sur des pénalités puisque le patient pouvait prendre des corticoïdes. Nous voyons ensuite les composants principaux du critère primaire : la kératite quand elle est évaluée sans ajustement par pénalité et l'utilisation des traitements de secours, les corticostéroïdes. Nous voyons ensuite, en critères secondaires, le taux de répondeurs sur le score de CFS, les changements dans la moyenne des quatre symptômes évoqués précédemment sur une échelle visuelle analogique et la qualité de vie de ces enfants, évaluée sur un questionnaire développé spécifiquement pour la kérato-conjonctivite vernale. C'est le seul qui existe.

Pour tous ces critères importants principaux de la maladie, l'amélioration a été plus grande dans le groupe VERKAZIA que dans le groupe véhicule et la différence était statistiquement significative.

Pour autant, l'intéressant, c'est de voir la pertinence clinique des résultats. Quand on les reprend un à un et si on reprend le critère primaire, on voit que la variation moyenne est en faveur de VERKAZIA avec une différence de 0,76 point. Pour comprendre cette différence, il faut l'interpréter au regard des deux composants principaux du critère primaire. Le premier est la kératite sur l'échelle d'Oxford. On a une amélioration en faveur de VERKAZIA de 0,52 point sur cette échelle de 0 à 5. Qu'est-ce que veut dire cette amélioration ? Cela veut dire : plus de lésions cornéennes dans le groupe de patients ayant reçu le véhicule. Il y avait 82 % de lésions cornéennes supplémentaires dans ce groupe de patients ayant reçu le véhicule par rapport à ceux ayant eu VERKAZIA. Cela signifie un plus grand risque de voir ces patients évoluer vers des complications plus graves, l'ulcère de cornée avec son corollaire qui peut être l'infection mais aussi la cicatrisation de la cornée au prix d'opacités séquellaires qui peuvent altérer la vision. C'est l'amblyopie séquellaire.

Concernant l'utilisation de ce traitement de secours, c'est-à-dire les corticoïdes, dans le groupe véhicule, il y a eu, en moyenne et par mois, deux fois plus d'utilisation de corticoïdes. Nous savons que les corticoïdes sont des traitements qui peuvent, lorsqu'ils sont utilisés au long cours, entraîner des complications graves, que sont l'élévation de la pression oculaire, à savoir le glaucome qui peut détruire le nerf optique et aboutir à la cécité, et l'opacification du cristallin, la cataracte, qui a pour seule alternative thérapeutique, la chirurgie.

Sur les répondeurs sur le score de CFS, dans notre étude, ils avaient une définition particulière. Il fallait une amélioration du score de kératite d'au moins 50 % par rapport à la baseline. Au départ, ils avaient le niveau le plus élevé (grade 4 ou 5 sur l'échelle d'Oxford). Ces patients devaient aller au grade 2 et même au grade 0 et ils ne devaient pas avoir utilisé de corticoïdes.

Sous l'effet de VERKAZIA, il y a plus de 22 % de répondeurs en plus par rapport au groupe de patients traités par le véhicule. S'il y a plus de répondeurs, il y a une cornée moins altérée et donc moins de risques d'évoluer vers des complications plus sévères.

Lorsqu'on regarde l'évolution de la moyenne des quatre symptômes, ils se sont tous grandement améliorés du niveau sévère au niveau léger.

Quand on prend la moyenne de ces quatre symptômes, la différence par rapport au véhicule est de plus de 19 mm sur l'échelle visuelle analogique. On sait qu'une différence minimale

considérée comme pertinente est de 10 mm. Nous sommes au double de cette référence. Si les patients ont amélioré leur kératite, ils ont également amélioré leurs symptômes et aussi leur qualité de vie. Nous le voyons sur les deux domaines relatifs aux symptômes et aux activités quotidiennes évaluées dans cette échelle de qualité de vie. Nous voyons que la taille de l'effet est de 0,67 pour le domaine relatif aux symptômes et de 0,64 pour celui relatif aux activités quotidiennes.

On sait, par rapport à ce qui est connu dans la littérature, qu'une amélioration de 0,3 est déjà considérée comme un effet moyen, et une amélioration supérieure à 0,50 est considérée comme un effet important. Au travers des résultats obtenus dans notre étude, nous voyons que l'effet est cliniquement pertinent.

Au-delà de la pertinence clinique de ces résultats, j'insiste sur un point : ces résultats sont cohérents du point de vue médical et clinique. Nous avons des patients qui avaient une kératite sévère. Elle s'est améliorée de manière supérieure dans le groupe VERKAZIA par rapport au groupe véhicule. Le corollaire et la conséquence, c'est donc l'amélioration des symptômes. Les patients quand ils ont une kératite se plaignent de symptômes graves dont la photophobie intense. Si les symptômes s'améliorent, les patients améliorent leur qualité de vie. Ils peuvent reprendre leurs activités quotidiennes, sortir dehors. Ils ne sont plus photophobes parmi les différents symptômes.

Le dernier point qui n'est pas oublié, c'est l'utilisation de corticoïdes moindre dans le groupe VERKAZIA par rapport au groupe véhicule.

Ces résultats ont été obtenus en dépit de l'absence d'une analyse statistique hiérarchisée, mais je tiens à souligner auprès de la Commission que nous avons géré la multiplicité dans l'étude VEKTIS, et dans le cas d'une maladie rare, nous avons à gérer un essai à trois bras. Nous l'avons abordé de la façon suivante. Nous avons géré la multiplicité liée aux deux doses testées à la fois pour le critère principal mais aussi pour les critères secondaires. Concernant les critères secondaires, nous avons opté pour une approche qui n'est pas inhabituelle pour le cas des maladies rares, en raison de la taille des populations étudiées. Nous avons fait le choix dans l'analyse statistique, avant la levée de l'aveugle, de lister les critères secondaires principaux compte tenu de leur importance clinique et de leur cohérence par rapport au critère principal.

Cette stratégie s'est avérée être en conformité avec une guideline publiée par l'EMA sur la gestion de la multiplicité. Nous avons fait ce choix pour maintenir une puissance importante pour tous les critères que nous considérons comme cliniquement importants.

Pour terminer mon propos, je rappelle que la qualité de la démonstration et la quantité d'effet vues dans l'étude VEKTIS sont à considérer eu égard au besoin médical partiellement couvert et à l'absence de comparateur cliniquement pertinent. D'ailleurs, la Commission a elle-même stipulé dans son projet d'avis qu'il persistait d'un besoin médical à disposer d'une spécialité à base de ciclosporine en collyre ayant une AMM dans le traitement de la kérato-conjonctivite vernale sévère mais ayant démontré son efficacité pour les formes dépendantes des corticoïdes.

La Commission a également précisé que le choix du véhicule comme comparateur était justifié du fait de l'absence d'alternative médicamenteuse validée. La Commission a rappelé qu'il n'y avait pas d'autres spécialités de ciclosporine en collyre.

Pour toutes ces raisons, Santen considère que VERKAZIA apporte une réponse au besoin médical partiellement couvert.

**M<sup>me</sup> CURUTCHET (Santen SAS).**- Pour conclure et tenir dans les 15 minutes, spécifiquement, notre position aujourd'hui, c'est la revendication d'un ASMR III et principalement, parce que nous considérons qu'il y a une amélioration significative et cohérente de l'ensemble des critères secondaires mesurés, incluant la kératite, les symptômes de la KCV, la qualité de vie des patients et l'effet d'épargne en corticostéroïdes. Ces améliorations ont été rapides et maintenues pendant 12 mois.

Sur l'homogénéisation de l'avis concernant l'absence de comparateur cliniquement pertinent, nous souhaiterions qu'il y ait une homogénéisation entre les différentes sections, notamment entre la section ASMR et la section médicament et que la conclusion soit effectivement qu'il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication de VERKAZIA du fait que les préparations hospitalières de ciclosporine n'ont pas d'AMM, n'ont jamais été évaluées par la Commission et il n'y a pas d'usage bien établi selon les recommandations nationales ou internationales ou dans les études cliniques.

Merci beaucoup de votre écoute. Nous sommes maintenant à votre disposition pour les questions.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Merci. Nous allons poser quelques questions.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Le point critique est bien résumé dans la dernière ligne. Il y a des préparations hospitalières faites en fonction de différentes pharmacies, peut-être qu'elles étaient hétérogènes. Votre VERKAZIA suit une technique qui avec du chlorure de cétalkonium permet d'avoir une préparation stable et quelque chose qui soit reproductible.

En fait, il y a d'autres comparateurs. Dans votre essai, il y avait effectivement une comparaison de VERKAZIA versus véhicule. Peut-être que si nous étions dans une stratégie thérapeutique, il aurait convenu, comme on le fait en cancérologie, de comparer deux stratégies : la stratégie préparation hospitalière versus la préparation VERKAZIA. Pourquoi ceci n'a pas été envisagé ? C'est finalement un point fondamental.

**M. AMRANE (Santen SAS).**- Effectivement, nous avons évoqué plusieurs possibilités lorsque nous avons construit notre étude clinique. L'option de se comparer à une préparation hospitalière de ciclosporine s'est avérée n'être pas la bonne option dans le sens où il y a différents types de préparations hospitalières. Laquelle choisir ? Elles n'ont pas la même formulation, la même concentration. Que choisir comme comparateur qui aurait pu être considéré par l'EMA comme étant le juste comparateur ? Elles n'ont pas d'AMM. Ce sont différentes formulations avec différentes concentrations.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Certes, mais dans un certain nombre d'essais thérapeutiques, il est plus difficile de fabriquer un placebo pour le comparer. Là, vous dites que ce placebo fait de

préparation hospitalière était si hétérogène que nous ne l'avons pas retenu et nous avons comparé notre produit. C'est bien cela ?

**M. AMRANE (Santen SAS).**- La ciclosporine, si j'ai bien compris la question... excusez-moi si j'ai mal compris.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Non, je crois que l'on s'est compris.

**M. AMRANE (Santen SAS).**- C'était de se comparer à une ciclosporine. Ce n'était pas possible d'un point de pratique. Elles n'ont pas d'AMM. Quelle formulation choisir ? Quelle concentration choisir ? Aucune n'a fait la preuve. Nous savons que les préparations sont faites par différents hôpitaux de façon un peu empirique. On part d'une concentration à 1 ou 2 %. Nous ne savons pas pourquoi. Il n'y avait aucun comparateur valide et valide.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- VEKTIS a été un essai randomisé fait dans 51 sites, dans 11 ans, dont huit européens. Je souscris à la difficulté d'avoir un placebo ou un élément de comparaison qui soit suffisamment homogène. Le vrai problème est un peu cette phrase. Si vous dites qu'il n'y a pas de préparation hospitalière ophtalmologique de ciclosporine qui soit un comparateur pertinent, nous pouvons comprendre votre logique. C'est sûr.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- J'entends ce que vous dites. Nous considérons alors que les stratégies thérapeutiques avant VERKAZIA ne prenaient pas du tout en compte les traitements par la ciclosporine, ce qui est faux. Dans les stratégies thérapeutiques utilisées, nos collègues ophtalmologistes utilisaient déjà la ciclosporine.

Quand nous donnons une ASMR IV, nous reconnaissons que par rapport à une stratégie thérapeutique utilisée par les collègues dans la réalité de la vie, il y a une amélioration. Vous dites : « Vous ne nous n'en donnez pas assez. Par rapport à ce que nous avons fait, il nous en faut plus. »

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Sur le plan statistique, les méthodologistes, est-ce que vous pouvez faire des commentaires ?

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Ce sont des commentaires qui enfoncent un peu les portes que vous avez ouvertes. Ce sont des critères secondaires, donc ils n'ont théoriquement pas de valeur de démonstration, ils ont une valeur d'exploration. La taille des effets est statistiquement significative. Il n'y a pas de discussion dessus. Les deux composantes sont séparément significatives pour le critère de jugement principal, mais la dimension des effets n'est pas dramatique. Elle existe. Elle est indiscutable. Nous recevons bien l'information.

Mais, il y a quand même (c'est vrai) une incertitude sur la tolérance à long terme du produit. Vous ne pouvez pas dire qu'elle est levée. Caractère indiscutable des bénéfices, mais de dimension modeste, même s'ils sont cliniquement pertinents dans leur nature (il n'est pas question pour nous de les négliger, mais de considérer qu'ils ne sont pas énormes), avec un risque iatrogène à préciser.

Nous avons reconnu que vous apportiez quelque chose avec l'ASMR IV.

D'habitude, nous sommes un peu plus exigeants pour passer à des niveaux de reconnaissance.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Et le caractère exploratoire des critères secondaires.

**M. AMRANE (Santen SAS).**- Je vous entends quand vous dites « caractère exploratoire ». Ce que j'ai voulu, au nom de ma compagnie, de mes collègues, c'était montrer que nous avions pris une décision, un choix de ne pas hiérarchiser. C'est un fait. C'est parce que nous ne savions pas, nous ne pouvions pas hiérarchiser à ce moment. Nous avons une autre option. Nous pouvions lister les critères en fonction de leur importance en support du critère primaire. Mais les hiérarchiser, c'est compliqué. Aujourd'hui, en voyant les résultats de VEKTIS, en faisant l'histoire à l'envers, je peux hiérarchiser.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- C'est pourquoi on hiérarchise !

*(Rires)*

**M. AMRANE (Santen SAS).**- C'est pourquoi nous faisons référence à la guideline de l'EMA. Ce n'est pas toujours blanc ou noir. Si vous hiérarchisez, vous prenez un risque de vous tromper dans la hiérarchisation et de ne plus pouvoir regarder et interpréter des critères qui sont cliniquement pertinents parce que vous avez fait un choix de hiérarchisation.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- L'expérience des préparations principales aurait pu vous aider dans la rédaction du protocole. Les préparations hospitalières ne sont pas très homogènes mais sont une base d'expérience clinique qui aurait pu être utilisée.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- D'autant que c'était précédé par une étude pilote qui pouvait analyser les composantes de ce score composite. L'étude pilote a précédé VEKTIS.

**M<sup>me</sup> DUPUIS-DENIAUD (Santen SAS).**- Effectivement, l'étude NOVATIVE avait présenté des résultats positifs sur les kératites, mais sur les symptômes, etc. L'étude ne durait qu'un mois et ne permettait pas de penser que nous avions la possibilité d'avoir un produit qui pouvait fonctionner aussi bien sur les symptômes, sur la qualité de vie.

Pour revenir à la hiérarchisation, effectivement, c'est quand même une méthode qui, même si elle est très utilisée pour les critères secondaires pour tous ces points positifs, est controversée dans le sens où souvent on hiérarchise en fonction de la puissance et donc de la faible variabilité que l'on apprend quand on les mesure et non plus en fonction de l'intérêt clinique dans la démonstration du produit.

Comme nous pensions que nos critères avaient tous un intérêt clinique important pour les patients, nous avons décidé, pour ne pas compromettre les critères à la fin et leur conserver une bonne puissance, de réduire leur nombre et de les mettre tous à peu près à la même échelle, dans notre plan d'analyse statistique. C'est une approche acceptée dans les guidelines actuelles.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Concernant le nombre, c'est assez bien représenté. Il y a huit critères secondaires.

**M<sup>me</sup> DUPUIS-DENIAUD (Santen SAS).**- Dans le protocole, ils sont huit. Et dans le plan d'analyse statistique, nous avons mis en avant les plus pertinents.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Sur la tolérance, c'est de la ciclosporine mis au niveau de l'œil. Vous n'avez jamais observé de problèmes herpétiques, d'infections herpétiques, au cours de votre expérience ? Dans les essais, apparemment non. Dans l'utilisation du produit, j'ai vu que c'était dans le plan de gestion des risques, mais vous n'avez aucune expérience de kératite herpétique au cours de l'utilisation de la spécialité ?

**M. AMRANE (Santen SAS).**- Sur les retours de pharmacovigilance, à ma connaissance, non.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Dont acte.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Sans autre question, nous vous remercions et nous allons débattre entre nous.

*(Les représentants de Santen SAS quittent la séance.)*

La demande est double : mettre un ASMR III et dire qu'il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent.

Sur l'ASMR III, il y a un effet. Il est relativement réduit. Et il y a ce problème statistique : il n'y a pas de hiérarchisation des critères secondaires. Je ne suis pas sûre que cela vaille un III.

Pour les comparateurs cliniquement pertinents, nous vous laissons discuter.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Ce médicament est assez ancien. Le côté novateur, c'est de l'avoir solubilisé avec du chlorure de cétalkonium, de l'avoir mis en petite bouteille de l'avoir essayé. Ce n'est pas très innovant. Cela peut expliquer que sur leur revendication de III, dans notre grande sagesse, nous sommes allés à IV.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- Nous sommes un peu durs. VERKAZIA ou pas, c'est la première à démontrer l'efficacité d'une solution de ciclosporine dans cette indication. Bien sûr, il y a des préparations que nous connaissons tous, mais qui n'ont jamais été ni standardisées ni évaluées.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- ASMR IV, c'est une reconnaissance d'une amélioration mineure.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- S'ils n'avaient pas été efficaces, ils n'auraient pas eu leur AMM. Ici, on juge l'impact et non pas l'efficacité. Comme l'a dit François, l'impact est faible.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Le IV est correct compte tenu de la démonstration et de la quantité d'effet. Après, la Commission peut voter différemment.

Je pense qu'ils ont raison sur le fait qu'il est difficile de dire qu'il y a un comparateur cliniquement pertinent en début de chapitre et ensuite que le choix du véhicule comme comparateur est justifié du fait de l'absence d'alternative médicamenteuse validée. Il y a une contradiction interne.

Dire comparateur pertinent, alors c'est de la préparation magistrale non standardisée, non testée non AMM... Pour moi, il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent. Ils deviendront le premier comparateur cliniquement pertinent du prochain produit de la kératite. En plus, je pense que c'est relativement franco-français, cette préparation magistrale. Je ne suis pas certain qu'elles soient homogènes entre l'AP-HP, l'AP-HM, les hospices civils de Lyon, le centre hospitalier de Rodez.

Je partage leur avis sur notre manque de cohérence.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Nous commençons par le comparateur.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Il se trouve que d'une part, nous avons ici et là, des pharmaciens qui savent ce qu'ils font. Deuxièmement, cela fait déjà pas mal d'années que nos collègues utilisent ces préparations pharmaceutiques. Ils ont fait un effort, ils ont amélioré, nous le manifestons, mais nous ne pouvons pas dire que dans les stratégies thérapeutiques utilisées avant, il n'y avait pas d'utilisation de la ciclosporine. Tous les collègues utilisaient.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> BRAGUER.**- C'est plus une question de sémantique. Il faut faire attention à ce que nous écrivons, mais sur le fond, ce n'étaient pas des médicaments validés, mais la ciclosporine était déjà utilisée. Il nous est arrivé d'avoir des cas comme ça où il n'y avait pas une AMM mais que l'usage fait que.

**M<sup>me</sup> KONE, pour la HAS.**- Effectivement, il manque un bout de la phrase qu'a relevée Bernard. C'est « du fait de l'absence d'alternative médicamenteuse validée par une AMM ». Plus loin, on a bien écrit dans le SMR qu'il n'existe pas de spécialité de ciclosporine en collyre ayant l'AMM. Dans cette indication, seules des préparations hospitalières non standardisées sont actuellement disponibles.

Après, nous sommes homogènes dans tout ce que nous écrivons.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Cela correspond à la réalité. Vous seriez d'accord ? Avec cette rédaction, le problème du comparateur paraît résolu.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Est-ce que les comparateurs artisanaux préexistants avaient eu une validation scientifique ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Non.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Il n'y avait jamais eu d'essais cliniques. En gros, c'était un feeling.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Un usage reconnu par la communauté ophtalmologique.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Nous pouvons reconnaître le mérite à l'industriel d'avoir prouvé l'efficacité.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Nous l'avons dit. Un ASMR IV, ce n'est pas rien.

**M. le D<sup>r</sup> BINARD.**- Et la tolérance.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- Yossi disait que l'on pouvait utiliser des corticoïdes. C'est un comparateur. Je n'ai pas vraiment de lumière sur cela.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Ce va être spectaculairement efficace. Tu ne verras rien, car cela va guérir la kérato-conjonctivite vernale. Mais la tolérance au long terme des corticoïdes fait qu'ils sont impossibles à utiliser. Tu mets des corticoïdes dans l'œil, il est guéri.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- Là, on n'a pas une étude à long terme mais à court terme.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- C'est en cas de corticodépendance et d'échec de corticoïdes.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Ce n'est pas une petite compagnie française, car l'essai randomisé est dans 11 pays : Espagne, France, Inde, Italie, Israël, États-Unis, Grèce, Hongrie, Portugal, Croatie et Allemagne.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Donc, c'était difficile d'avoir une préparation de ciclosporine standardisée.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Est-ce que la rédaction, telle que suggérée par Sarah avec le fait qu'il n'y avait pas de comparateur cliniquement pertinent disposant d'AMM mais qu'il y avait des préparations standardisées, paraît raisonnable ?

*(Réponse positive)*

C'est réglé.

Après, il y a l'ASMR. Ils veulent III. Nous avons mis IV.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.**- J'étais venu présenter, alors que je n'étais pas membre de la commission, CYSTADROPS avec de la cystéamine, pour les enfants atteints de cystinose avec des dépôts cornéens de cystine très invalidants. Il y avait une nouvelle formulation développée avec une forme retard qui permettait, au lieu d'avoir une instillation toutes les deux heures, d'en avoir trois par jour avec des résultats meilleurs.

Je vous rappelle que l'ASMR donnée était IV ou V en comparaison à une préparation hospitalière très variable.

Si maintenant vous votez un ASMR III, je serai quand même extrêmement étonné.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Nous allons voir.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Jean-Christophe, tu avais proposé dans ton rapport un ASMR III. Est-ce que tu maintiens ?

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- C'était une opinion personnelle que je soumettais à la sagacité de la Commission.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Tu changes d'avis ?

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Je crois que j'avais voté III et que la majorité était sortie à IV.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Nous avons voté IV.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** Mais je crois avoir voté III.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.-** C'est important que nous soyons un peu reproductibles. Le seul critère qu'on peut exploiter, c'est la CFS, positive, bien, mais le reste, ce sont des critères exploratoires, intéressants mais non validés méthodologiquement, même s'ils sont convaincants et que tout va dans le même sens. Nous ne regardons pas les critères exploratoires. Un critère principal sort, qui a une pertinence et qui vaut un IV. Je ne suis pas sûr qu'on passe à autre chose.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Nous votons.

Qui est pour un ASMR III ?

*(Il est procédé au vote.)*

ASMR III : 3 voix

ASMR IV : 13 voix

Pour la phrase concernant le comparateur cliniquement pertinent, Sarah vous lisez la phrase ?

**M<sup>me</sup> KONE, pour la HAS.-** Nous gardons : il n'existe pas d'autre spécialité de ciclosporine en collyre ayant une AMM dans cette indication, seules des préparations hospitalières non standardisées sont actuellement disponibles et utilisées dans cette indication.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Qui est pour approuver cette phrase ?

*(Il est procédé au vote.)*

Adopté à l'unanimité (16 voix).

