



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 février 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. CREON – Inscription

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Tous les membres peuvent participer aux débats et au vote.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous examinez la demande d'inscription de CREON 35 000 U à base de pancréatine sur les deux listes dans l'indication du traitement substitutif d'enzymes pancréatiques dans l'insuffisance pancréatique exocrine au cours de la mucoviscidose et d'autres pathologies (par exemple : pancréatite chronique, pancréatectomie ou cancer du pancréas) chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant.

Il s'agit d'un nouveau dosage qui a pour objectif de se substituer à CREON 40 000 U, qui rencontre des difficultés de production. Pour information, CREON 40 000 U a été évalué par la Commission en 2014 où vous aviez octroyé un SMR important et une ASMR V par rapport aux spécialités déjà inscrites. CREON 35 000 U sera dorénavant le dosage le plus élevé.

Aucun des autres dosages de CREON disponibles et remboursables n'a d'indication dans l'insuffisance pancréatique exocrine du cancer du pancréas. Cependant, l'indication « cancer du pancréas résécable » était incluse dans le libellé d'indication « résection pancréatique » déjà évalué.

Le laboratoire revendique pour ce produit un SMR important dans toutes les indications, une ASMR V dans toutes les indications excepté dans la nouvelle indication (traitement substitutif dans le cancer du pancréas) où le laboratoire revendique une ASMR IV et un ISP compte tenu de la gravité du pronostic de l'adénocarcinome du pancréas et de l'amélioration de la prise en charge par CREON 35 000 U.

À l'appui de ce dossier dans l'indication du cancer du pancréas, le laboratoire a fourni deux études cliniques et trois études rétrospectives observationnelles. Parmi ces cinq études, seules deux portent spécifiquement sur des patients ayant un cancer du pancréas non résécable.

Il est important de noter que l'évaluation de l'inscription de ce nouveau dosage repose sur des études cliniques réalisées avec les autres dosages de CREON, déjà évaluées par la Commission. Aucune étude clinique randomisée contrôlée n'a été réalisée avec la spécialité CREON 35 000 U.

Pour ce dossier, il n'y a pas eu de contribution de patients et d'usagers.

Nous avons fait appel au Docteur Blondon et au Professeur Dufour pour expertiser ce dossier et le Docteur Sichel a également donné son avis. Je leur laisse la parole.

M. le P^r DUFOUR.- Je vais démarrer. Nous ne sommes pas face à une innovation thérapeutique. C'est le moins que nous pouvons dire. Le CREON a obtenu son AMM en 1990. La pancréatine était déjà largement utilisée auparavant, depuis les années 40.

Plusieurs dosages sont commercialisés, dont un dosage élevé à 40 000. Il y a un autre médicament, l'EUROBIOL, qui a aussi plusieurs dosages. L'ensemble de ces médicaments ont été validés en CT.

La demande est liée à un problème de production. Le laboratoire dit qu'il a une difficulté de production sur le 40 000 et que ce serait plus simple avec le 35 000 et qu'il risque d'y avoir une rupture pour le 40 000. C'est l'argument pour ce nouveau dosage.

Il y a les indications actuelles, en dehors du cancer du pancréas. C'est juste un changement de gamme.

Sur le cancer du pancréas proprement dit, comme il a été dit, les études à l'appui du dossier sont très faibles. Certaines concernent des patients qui ont un cancer du pancréas, réséqué en partie ou en totalité. La plupart du temps, c'est des résections partielles. Deuxièmement, cela ne concerne pas spécifiquement le dosage en question.

Il y a eu deux études qui portent plus spécifiquement sur des cancers du pancréas non résécables, mais qui sont de faible niveau de preuve. Il y a une cohorte prospective comparative à une cohorte historique. Nous avons des difficultés à voir les facteurs pronostiques de chacune. Et il y a une analyse rétrospective sans appariement qui a beaucoup de biais méthodologiques.

Les dosages donnés dans le cancer du pancréas, qu'il soit opéré ou non, sont au-dessus de la dose de 35 000 habituellement. C'est dit dans les différents articles. Les doses vont de 60 000 à 400 000 unités par jour. Cela dépend de la présentation.

Aucune de ces études ne rapporte de données de qualité de vie.

Au total, nous n'avons pas de données spécifiques aux 35 000. Ce n'est pas le but des études. Il est difficile de valoriser ce dosage par rapport aux autres et de le valoriser plus spécifiquement dans le cancer du pancréas par rapport aux autres indications, sur la revendication d'un ASMR IV demandé par le laboratoire.

Par contre, il me semble que l'intérêt supplémentaire de l'enzyme pancréatique des patients qui ont un cancer du pancréas non résécable ne fait guère de doute, dans la mesure l'insuffisance pancréatique existe. Les doses ne sont pas forcément de 35 000. Pour moi, c'est plus un complément de gamme pour pallier les difficultés de production qu'une innovation. Je suis en faveur de mettre ces dosages au même niveau que les autres dosages auparavant.

Sur le cancer du pancréas, les études sont faibles. Certaines montrent un gain mais non significatif avec un niveau de preuve faible dans le cancer du pancréas non réséqué. Je serais partisan de rester pour cette indication dans le même niveau de preuve. Mais pourquoi le donner à 35 000 et pas aux autres dosages ? Habituellement, nous donnons trois fois 25 000 par jour ou trois fois trois 25 000 par jour en moyenne.

Je suis sur le 35 000 pareil que les autres.

Sur le cancer du pancréas, les niveaux de preuve sont faibles, mais le mettre en insuffisant me paraît étonnant.

La preuve d'une insuffisance pancréatique exocrine est rarement faite dans le cancer du pancréas non résécable. Dans ce cadre, la médiane de survie est de 10 mois, avec les meilleures chimiothérapies qui ne sont pas toujours bien supportées. Il serait difficile de monter quelque chose.

En pratique, le CREON est donné dans cette situation, sur des signes purement cliniques (flatulences et diarrhées) sans qu'il y ait de démonstration de la preuve de l'insuffisance pancréatique externe.

Si on mettait à un niveau de preuve avec un SMR plus faible, quelles seraient les conséquences dans la mesure où un certain nombre de cancers du pancréas non résécables deviennent après chimiothérapie néoadjuvante ? On changerait de niveau en cours. C'est difficile à imaginer. Je serais partisan de mettre en avant et niveau V l'ensemble des indications.

M. le D^r BLONDON. - Je vais être bref. Globalement, je suis d'accord sur la grande faiblesse des études qui sont des études rétrospectives, sur des cohortes historiques et comparatives. Une compare la prise en charge dans un service de gastro-entérologie dans un service d'oncologie. Nous voyons l'augmentation de la survie dans le groupe traité dans le service de gastro-entérologie. Cela ne m'étonne pas, mais cela ne démontre pas que les extraits pancréatiques donnés à certains patients de ce groupe soient à l'origine de cela. Grande faiblesse des études.

Je reviens sur le cancer du pancréas, qui est un cancer en augmentation d'incidence majeur, qui envahit les services de gastro-entérologie qui font de l'oncologie. C'est un problème important, nouveau, de santé publique.

Dans le cancer du pancréas, il y a les raisons physiopathologiques d'avoir une insuffisance pancréatique, notamment par une obstruction canalaire. Dans les études, comme rappelé dans le dossier, quand nous faisons des tests d'hémotase fécale, nous trouvons une insuffisance pancréatique chez à peu près la moitié des patients atteints de cancer du pancréas.

Toutefois, est-ce que cela a une significativité clinique, sachant que chez les gens qui ont une insuffisance pancréatique démontrée sur des tests biologiques, seule une petite fraction a réellement un retentissement clinique ? Il est bien établi qu'il faut plus de 90 % de perte de la sécrétion exocrine pancréatique pour avoir un retentissement.

Par ailleurs, l'altération de l'état nutritionnel et l'amaigrissement sont une constante dans le cancer du pancréas au cours de l'évolution. Il est difficile de faire la part dans cette évolution d'une éventuelle insuffisance pancréatique, de l'effet de l'évolution de la maladie, de l'effet des traitements, de l'anorexie liée à la douleur, du syndrome dépressif, etc.

Le bénéfice potentiel, même s'il existe un bénéfice théorique en concept physiopathologique, mériterait d'être démontré sur des paramètres non seulement nutritionnels mais surtout de qualité de vie. C'est ce qui est important. Malheureusement, cela manque. Il est vrai que c'est difficile de faire une différence avec les autres indications. Toutefois, en toute rigueur méthodologique, je recommanderais plutôt un SMR faible.

M. LE PRÉSIDENT. - Quelqu'un souhaite-t-il poser des questions ?

M^{me} le D^r GARNIER.- C'était une question ou une confirmation. Les autres formes de CREON, précisent dans leur RCP que les gélules, bien que gastro-résistantes, peuvent s'ouvrir pour les patients pédiatriques ou les patients qui ont du mal à avaler les gélules. Est-ce le cas ici aussi ? Le RCP précise bien ce cas d'ouvrir les gélules ? C'est un avantage.

[REDACTED], pour la HAS.- Je vérifie.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est un dossier un peu faible au plan méthodologique. Nous avons à juger une différence de dosage pour passer de 40 000 à 35 000 alors que les doses administrées sont extrêmement importantes.

Je ne sais pas si cela vaut la peine de modifier l'évaluation précédente. Je suis pour rester à important et V.

M. le D^r BLONDON.- Pour le cancer du pancréas non résécable, c'est une nouvelle indication.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous n'allons pas séparer.

M. le P^r MERCIER.- J'ai une question pour Patrick. Tu recommandais un SMR important en disant en permanence « faiblesse du dossier ».

M. le P^r DUFOUR.- Si nous faisons un SMR différent pour les caisses, comment arriver à déterminer savoir si le patient est dans un cancer non résécable ou potentiellement résécable, c'est-à-dire que, pendant quatre mois, il a un produit avec un SMR faible et après opération, un SMR important ?

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est encore plus difficile de demander au patient s'il a un cancer du pancréas ou une pancréatite chronique.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis partisan de conserver. Nous allons passer au vote. Le laboratoire demande un SMR important, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 16 voix

SMR modéré : 1 voix

SMR faible : 2 voix

Absention : 1

L'ASMR demandé est un ASMR de niveau IV, qui est pour ?

[REDACTED], pour la HAS.- Il y a deux niveaux, V pour toutes les indications et IV pour le cancer du pancréas.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous isolons le cancer du pancréas. Pour toutes les autres indications, l'ASMR revendiqué est V, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : unanimité (20 voix)

Pour le cancer du pancréas, il est revendiqué un ASMR de niveau IV, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 0

ASMR V : unanimité.

M. le P^r DUFOUR.- Nous avons voté pour le 35 000, mais il n'y a pas de raison que les autres n'aient pas la même valorisation. On utilise le 35 000, le 12 000... Il ne faudrait pas que dans la communication tandis que le seul valable pour le cancer du pancréas est le 35 000.

[REDACTED], pour la HAS.- Ils n'ont pas l'indication.

M. le P^r DUFOUR.- Il faudra revoir ce problème.

M. LE PRÉSIDENT.- Il n'y a pas de raison. C'est vrai.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Nous sommes bloqués par le fait que les autres produits n'ont pas l'AMM dans cette indication. Côté commission, nous ne pouvons pas agir. Nous pouvons parler de la place de la spécialité et des différents dosages dans la stratégie thérapeutique, par exemple. Du coup, c'est du hors AMM.

M. le P^r DUFOUR.- Il faut le préciser dans l'avis. Les quelques études qui sont très mauvaises et sur lesquels ils s'appuient ne concernent pas le 35 000. C'est sur l'ensemble des dosages. Il faut peut-être mettre qu'il y a indication de ce produit comme les autres dosages, d'après les études faites.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut être précis sur le libellé.

M. le P^r DUFOUR.- Je ne veux pas que ce soit un argument commercial, en disant que le seul médicament prescriptif dans le cancer du pancréas est le CREON 35 000. Ce n'est pas vrai.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons voir comment tourner une phrase allant dans ce sens.

M. le P^r GUILLOT.- Nous sommes dans un formalisme extraordinaire. C'est le même produit. Ce sont des gammes. J'ai demandé tout à l'heure sous forme de boutade quand nous verrions le 37 500. C'est le même produit. Ce sont les mêmes propriétés pharmacologiques. Ce sont les mêmes indications globales, c'est-à-dire l'insuffisance pancréatique exocrine, quelle qu'en soit la cause. On rajoute le cancer du pancréas. Aucun patient n'a 35 000, 40 000 ou 20 000. Tous les patients adaptent les doses en fonction de ce qu'ils mangent, etc. S'ils prennent des grosses doses, plus on a de gélules avec beaucoup d'unités, moins cela fait de gélules à avaler. S'ils ont besoin de peu, on prend de petites gélules. Je crois qu'il faut tout globaliser et ne pas se prendre la tête. Si le laboratoire fait du marketing en disant qu'ils sont les seuls à avoir l'indication du cancer du pancréas, ce serait assez délétaire.

██████████, pour la HAS.- Nous avons demandé au laboratoire s'il comptait demander l'indication pour les autres dosages, il a dit non.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons essayer de nous tirer de ce mauvais pas avec une phrase que sera soumise à votre accord. Nous n'adoptons pas aujourd'hui.

M^{me} le D^r GARNIER.- Étant donné qu'ils sont cités dans les comparateurs cliniquement pertinents, même sans AMM, cela ne peut-il pas donner une caution ? Ils sont cités comme comparateurs cliniquement pertinents, y compris dans le cancer du pancréas.

██████████, pour la HAS.- Nous allons trouver une formulation pour les inclure. Nous allons chercher et peut-être trouver.

██████████, pour la HAS.- Le laboratoire revendique un ISP juste pour le cancer du pancréas.

M. le D^r BLONDON.- Cette précision que je n'avais pas en tête sur le fait que l'AMM était restreinte au 35 000 rend le dossier beaucoup plus faible puisque le dossier clinique n'est pas établi avec cette posologie.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela ne nous a pas échappé.

M. le D^r BLONDON.- D'accord. C'est très problématique.

██████████, pour la HAS.- Du 20 000 à l'AMM dans le cancer du pancréas, mais le laboratoire ne demande pas le remboursement.

M. LE PRÉSIDENT.- Patrick disait que les doses prescrites sont colossales. Au départ, on met 35, ce qui est absurde au plan pharmacologique. Nous allons essayer de gérer cela.

Qui est pour l'ISP ?

(Il est procédé au vote.)

Absence d'ISP : unanimité.

M. le P^r GUILLOT.- Sur l'histoire de spécificité pour le cancer du pancréas, ne pourrait-on pas mettre que l'efficacité est liée aux problèmes pharmacologiques du produit, quel que soit le dosage, et non pas à la formulation de la gélule. Encore une fois, c'est le même produit.

M. LE PRÉSIDENT.- Formulation et dosage, c'est encore deux choses différentes !

M. le P^r GUILLOT.- L'efficacité liée aux propriétés intrinsèques de la molécule, quel que soit le dosage.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons gérer cela aussi.