



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 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. CUFENCE – Inscription

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

[REDACTED], **pour la HAS.**- C'est la demande de prise en charge de CUFENCE, qui se présente sous forme de gélules dosées à 200 mg, commercialisé par Intsel Chimos. C'est une AMM obtenue le 25 juillet 2019. C'était une AMM conditionnelle. Je lis la condition : afin de mieux caractériser l'efficacité du dichlorhydrate de trientine dans le traitement de la maladie de Wilson chez des patients ayant des symptômes essentiellement hépatiques, neurologiques ou psychiatriques ainsi que chez des patients pédiatriques, le laboratoire devra réaliser une étude prospective ouverte visant à étudier l'évolution clinique des symptômes hépatiques, neurologiques et psychiatriques de la maladie à partir de l'instauration du traitement par dichlorhydrate de trientine jusqu'à 24 mois de traitement et en communiquera les résultats . L'étude comportera également une sous-étude de pharmacocinétique/pharmacodynamie (PK/PD) pour évaluer la relation dose-réponse, en particulier pendant la phase d'augmentation de la posologie.

Pour rappel, le dichlorhydrate de trientine, indiqué dans le traitement de la maladie de Wilson, chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de cinq ans quand la D-pénicillamine ne peut plus être prescrite. Il était disponible sous forme d'ATU depuis plus de 20 ans sous le nom de trientine 300 mg gélules. C'est un médicament à prescription initiale hospitalière et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Pour rappel, la Commission a rendu un avis pour une autre spécialité à base de trientine, un sel différent, le tétrachlorhydrate. C'était CUPRIOR. Je rappellerai les décisions rendues pour CUPRIOR, auxquelles vous pouvez réfléchir pour CUFENCE.

CUFENCE est indiqué dans le traitement de la maladie de Wilson en alternative à la D-pénicillamine. C'est le deuxième médicament à base de trientine après CUPRIOR. CUPRIOR et CUFENCE se différencient par leur posologie. Il n'y avait pas de bioéquivalence établie entre les deux spécialités. Nous avons discuté de ce point lors de l'examen de CUPRIOR.

Ils se différencient par leurs conditions de conservation. Contrairement à CUPRIOR qui peut se conserver à température ambiante, CUFENCE doit être conservé au réfrigérateur.

Concernant l'évaluation clinique de CUFENCE, elle repose principalement sur une étude clinique, étude observationnelle, multicentrique de phase IV, UNV-TRI-002. Elle a comporté deux phases : un examen rétrospectif des données des patients atteints de maladie de Wilson et traités par trientine a été pris en compte, puis il y a eu une phase prospective des patients inclus dans l'étude rétrospective, réalisée uniquement par un des centres à la demande des autorités allemandes. Cette phase prospective, compte tenu de la méthodologie et des résultats présentés, a été considérée uniquement à titre informatif par l'agence européenne, je ne développerai pas des résultats, sauf si vous le souhaitez.

Sur la partie rétrospective, 77 patients ont été pris en compte avec une observation sur une durée maximale de 48 mois. L'objectif était d'évaluer à long terme du traitement par

trientine, chez des patients qui avaient abandonné le traitement par D-pénicillamine. Il n'y avait pas de critère d'évaluation principal défini, mais un score d'évaluation de cinq points, non consensuel, qui a été utilisé pour évaluer les effets sur les symptômes neurologiques et hépatiques.

En plus de ces données cliniques, une revue bibliographique a été prise en compte et est discutée brièvement dans le document préparatoire. Ce sont des études de cas, donc des études observationnelles également, avec des durées allant jusqu'à plusieurs années voire des décennies. Nous avons une référence, l'étude de Weiss, qui avait des objectifs et des paramètres comparables à l'étude UNV-TRI-002.

Concernant l'étude principale (l'étude observationnelle pour sa phase rétrospective), les résultats sont en faveur d'un effet bénéfique de la trientine sur les formes hépatiques et neurologiques de la maladie chez la majorité des patients suivis. Les symptômes se sont améliorés ou sont restés stables sur la plupart des patients. Le bénéfice semble plus important chez les patients qui ont une forme hépatique que neurologique. Très peu de patients se sont détériorés sous traitement.

Les données sur la qualité de vie sont peu robustes.

Sur la tolérance, l'utilisation de la trientine date de plus de 30 ans. Selon l'expérience acquise et les données de la littérature, dont la qualité méthodologique n'est pas optimale (c'est souligné par le rapport européen), la trientine provoquerait moins d'effets indésirables que la D-pénicillamine. Les données disponibles indiquent que les patients restent généralement sous traitement pendant un temps assez long avant de changer de traitement, ce qui est en faveur d'une bonne tolérance et suggère que la trientine peut être utilisée sur une longue période sans que son efficacité soit compromise.

Dans l'étude UNV-TRI-002, le nombre d'événements indésirables et d'effets indésirables graves ou non a été très faible : principalement des troubles gastro-intestinaux (26 % des patients), musculosquelettiques ou du tissu conjonctif (19 %), troubles du système nerveux (14 % des patients rapportés).

On notera que les symptômes hépatiques se sont aggravés chez près de 5 % des patients et neurologiques chez près de 2,6 % des patients. Concernant les informations du RCP, elles font état d'anémie possible, la trientine pouvant réduire les taux sériques de fer, de troubles du système nerveux, de troubles gastro-intestinaux, de troubles cutanés qui sont tous pour la plupart bénins selon le RCP. Par ailleurs, des cas de détérioration neurologique ont été signalés chez les patients recevant des chélateurs du cuivre.

Concernant l'évaluation européenne, le rapport a souligné plusieurs limites aux données disponibles. Le premier élément souligné, c'est qu'il n'y a pas de critère optimal pour surveiller le succès du traitement pas chélateur. Le second est que la qualité des données est assez limitée compte tenu de la conception, de la conduite et de la communication du résultat. Je lis les conclusions de l'évaluation européenne. Le nombre total de patients ayant reçu de la trientine en deuxième intention dans la littérature est également faible, 200 adultes et 50 enfants, sans tenir compte des chevauchements possibles selon les études. L'efficacité de la trientine sur les symptômes psychiatriques n'est pas établie. Les données

disponibles suggèrent que la trientine est bien tolérée, mais cette appréciation s'appuie sur les patients. Par ailleurs, une étude complémentaire a été demandée, notamment pour bien évaluer la relation dose-efficacité, en particulier au cours de la phase de titration et pour mieux documenter d'efficacité chez l'enfant.

Sur cette base, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV dans la prise en charge, un ISP et considère que son produit est un traitement de seconde intention.

Il y a eu deux experts sollicités, le Professeur Niaudet et le Professeur Mercier.

Le Professeur Niaudet a rédigé un rapport dont je peux lire quelques passages. Il rappelle la physiopathologie de la maladie. Je vais peut-être glisser là-dessus.

Il rapporte en termes d'utilisation des produits, que la D-pénicillamine est, du moins en France, un traitement de première intention. Néanmoins, elle a de nombreux effets secondaires qui surviennent éventuellement précocement et amènent à arrêter le traitement chez environ 20 % des patients en fonction de leur intolérance : fièvre, rash cutané, adénopathies, neutropénie, thrombopénie, aplasie médullaire, protéinurie et syndrome néphrotique. Le profil de tolérance de la D-pénicillamine est donc chargé.

La trientine est un traitement de seconde ligne en cas d'intolérance à la D-pénicillamine. Les effets indésirables sont plus rares. Son efficacité et le fait que les effets secondaires soient moindres que pour la D-pénicillamine font que la trientine est, dans plusieurs pays, un traitement de première intention.

Concernant le dossier à proprement parler, en rappelant que l'AMM était conditionnelle, M. Niaudet rappelle que l'efficacité et la tolérance de CUFENCE ont été évaluées au cours d'une étude multicentrique, rétrospective et prospective réalisée (pour la phase prospective), dans un seul centre en Allemagne.

Il a détaillé les résultats en termes d'efficacité avec un bénéfice essentiellement sur les symptômes neurologiques et hépatiques, pas sur les symptômes psychiatriques.

Il conclut en disant qu'il s'agit de la seule étude fournie par le laboratoire. Les données sont donc limitées. Il n'y a pas de comparaison avec le D-pénicillamine. Néanmoins, une comparaison avec un placebo n'aurait pas été appropriée dans la mesure où il s'agit d'une maladie dont l'évolution est mortelle en l'absence de traitement.

Il rappelle que la commission a évalué récemment CUPRIOR, trientine sous forme de tétrahydrate, qui diffère peu de CUFENCE. Un des avantages de CUPRIOR est la possibilité de le conserver à température ambiante alors que CUFENCE doit être conservé à 4°.

Il concluait en disant que de la même façon que la commission avait conclu pour CUPRIOR un SMR important et une ASMR V par rapport à CUFENCE. Pour CUFENCE, il proposait un ASMR V.

C'est sans préjuger de l'avis de M. Mercier.

M. Le Pr MERCIER.- Je n'avais pas compris qu'il fallait que je fasse un rapport, mais je me suis rapporté à mon ancien rapport de CUPRIOR du 14/12/18.

C'est relativement simple. La D-pénicillamine a été introduite en 1956 et a de très nombreux effets indésirables. 30 % des enfants et adultes l'abandonnent. La trientine a été introduite en 1969 comme un traitement de seconde ligne mais est devenue au fil du temps un traitement de première ligne.

Les évaluations du CUPRIOR ont été faites sur une étude rétrospective, qui, quelque part, était coordonnée par l'hôpital Lariboisière, avec deux formes de CUPRIOR, la formulation de l'AGEPS fabriquée par l'AP/HP et celle du laboratoire. Nous avons conclu qu'il n'y avait pas de supériorité pharmacologique de CUPRIOR (TETA 4HCL) sur UNIVAR (TETA 2HCL), sauf qu'il y a une biodisponibilité orale accrue, et ceci a été montré sur 23 volontaires sains, ce qui fait qu'il faut réduire les posologies.

Nous avons conclu tous, de façon collective, au niveau de la Commission que c'était un SMR important et une ASMR V. Mais il faut garder dans un coin de sa tête que le fait que ce soit disponible en pharmacie et qu'il n'y ait plus besoin de transporter sa glacière pour conserver le médicament était quand même un plus.

Maintenant, nous avons un autre laboratoire qui donne CUFENCE, qui est TETA 2HLC. Cela a été évalué en Allemagne en multicentrique ou en unicentrique avec un seul centre avec 77 patients. Nous allons dire que les évaluations sont aussi mauvaises l'une que l'autre. On est à 15 partout, comment on dirait au tennis.

Par conséquent, la revendication du laboratoire d'avoir un ASMR IV me paraît tout à fait prétentieuse, puisque nous avons valorisé le produit qui pourrait avoir un petit avantage avec la glacière et la disponibilité en officine avec une ASMR V.

Véritablement, il n'y a pas lieu d'hésiter. Il faut donner un SMR important, c'est clair et une ASMR V que nous avons au niveau de CUPRIOR, valorisée comme la D-pénicillamine, faute de la moindre démonstration de supériorité de l'un par rapport à l'autre, avec moins d'effets secondaires.

Voilà mon opinion, je ne l'ai pas écrite, mais je la transmets telle quelle.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

M^{me} le Dr DEGOS.- Tout à fait d'accord avec tout cela, mais il ne faut pas oublier que le Wilson est une maladie mortelle. Regretter une étude contrôlée contre placebo, c'est déraisonnable. Actuellement, dans les indications en deuxième ligne, tout au moins, nous ne pouvons pas continuer la D-pénicillamine, parce qu'elle est arrêtée, car il y a des intolérances majeures, des syndromes néphrotiques et des maladies assez sévères.

Que l'on envisage une étude trientine contre D-pénicillamine, en première ligne, c'est possible, mais en deuxième ligne, il est urgent d'arrêter la DP et mettre en route la trientine faute de voir s'aggraver le Wilson parce que, quand cela se réaggrave, c'est très difficile à rattraper, en particulier les formes graves. Il faut être vigilant sur l'importance de ce traitement qui est un problème de vie ou de mort.

M. Le P^r MERCIER.- Nous aurions pu souhaiter, ce sont deux laboratoires concurrents, une étude CUPRIOR versus CUFENCE pour savoir si c'est mieux toléré, hors problème de frigidaire.

M^{me} le D^r DEGOS.- Pour revenir à la discussion précédente, le nombre de patients inclus dans les centres experts, que ce soit en Allemagne ou en France, n'aurait peut-être pas permis, avant quelques années, d'arriver à un résultat statistiquement significatif.

M. Le P^r MERCIER.- Plus l'Allemagne et l'ensemble de l'Europe, nous aurions peut-être fait quelque chose. C'est un autre sujet.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Ou les ATU.

M. Le P^r GUILLOT.- Pour aller dans le sens de Françoise, je pense qu'il y a bien entendu besoin du produit. Nous pouvons regretter, comme l'a dit Jean-Christophe, un certain nombre de praticiens le prescrivent en première ligne, car nous savons que les effets secondaires de la D-pénicillamine sont quand même franchement sérieux, inquiétants et certains irréversibles.

Nous allons prendre le dossier, sans problème, mais il est dommage que le laboratoire n'ait pas fait de comparaison sur la première ligne versus la D-pénicillamine et que le produit devienne le produit de première intention, la D-pénicillamine étant un produit de sauvetage au cas des patients seraient intolérants ou que ce serait inefficace.

M^{me} le D^r DEGOS.- Dans les formes aiguës graves, D-pénicillamine marche vite. La trientine marche un peu moins vite. Il faut la garder quand même.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai un problème pour le vote du SMR. La dernière fois, nous avons voté par rapport à celui que nous évaluons aujourd'hui. Là, il y a un genre de tautologie. Si je comprends bien, vis-à-vis de la D-pénicillamine, il y a une amélioration.

En fait, je ne comprends pas bien si nous votons par rapport au précédent, le précédent avait voté par rapport au suivant. Je suis confus sur le R de relatif.

[REDACTED] pour la HAS.- Le premier dossier sur lequel la Commission s'est prononcée, CUPRIOR, c'était un sel de trientine, le tétrachlorhydrate, nous avons une étude de bioéquivalence par rapport au dichlorhydrate qui n'avait pas encore l'AMM. D'ailleurs, cette étude de bioéquivalence n'était pas concluante et c'est pourquoi il y a un ajustement posologique et que la Commission avait émis des recommandations pour encadrer le switch par les praticiens et que cela passe par les centres de référence.

Aujourd'hui, nous voyons CUFENCE, c'est celui qui était disponible en France sous forme d'ATU. En termes de niveau de production de données, ils apportent le plus de données cliniques avec le produit évolué d'aujourd'hui, le dichlorhydrate de trientine, avec les résultats que nous avons rappelés.

Un mot sur la discussion par rapport à la D-pénicillamine, aujourd'hui, l'AMM européenne positionne la trientine après la D-pénicillamine. Comme le soulignait le Professeur Mercier, la D-pénicillamine étant mal tolérée, les praticiens n'hésitent pas à recourir, y compris en

première intention, à la trientine. Aujourd'hui, nous avons une étude en cours comparant trientine à D-pénicillamine.

Je rappelle ce que nous avons mis lors de l'évaluation de CUPRIOR, dans les recommandations : la Commission souligne l'intérêt qu'elle porte à l'étude de phase III en cours comparant la D-pénicillamine à la trientine en traitement de première intention. Elle souhaite donc être tenue informée des résultats de cette étude.

M. LE PRÉSIDENT.- Je cède la parole à Mathilde.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- L'AMM, c'est après échec ou intolérance de la D-pénicillamine. Vous n'avez pas à vous prononcer sur la première ligne par rapport à la D-pénicillamine. Ce n'est pas l'objet. Vous avez vu CUPRIOR en deuxième ligne après échec de la D-pénicillamine. Vous avez mis ASMR V dans la stratégie qui comprenait ce médicament.

Pour prendre en compte cette évaluation et éviter de tomber dans ce qu'explique Serge, si vous estimez que c'est la même chose, c'est une ASMR V comme le médicament que vous avez vu précédemment.

M. le D^r BLONDON.- L'ASMR V était contre ce médicament ou la formulation de la pharmacie centrale.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous l'aviez spécifié en DCI. Vous l'aviez formulé par rapport à la spécialité de référence. Du coup, vous pouvez aujourd'hui considérer que le médicament n'apporte rien de plus par rapport à la spécialité de CUPRIOR. Vous pouvez même dire que c'est une « ASMR comme », pour être au clair sur le contexte.

Sur l'étude soulignée non pas sur l'indication en première ligne, car une étude est en cours face à la D-pénicillamine, vous pouvez l'ajouter comme pour CUPRIOR en expliquant que vous souhaitez être destinataires de ces résultats et que l'AMM sera obtenue.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons demander les résultats. Il ne faut pas donner l'impression de confondre dans le libellé de l'avis.

[REDACTED] pour la HAS.- Lors de l'examen de CUPRIOR, les deux experts avaient souligné le fait que c'était presque regrettable que la trientine ne soit pas en première intention. C'est pourquoi nous avons intégré l'étude.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce n'est pas le sujet. Je pense que la situation est relativement simple.

M^{me} le D^r GARNIER.- Il y a une association de patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui. Jean-Pierre, tu es trop discret.

M. Le P^r THIERRY.- C'est l'association Bernard Pépin pour la maladie de Wilson, association agréée.

Sur cette maladie, qui a un impact dans la vie courante, y compris chez les aidants, l'observance est clé. Il y a eu une étude financée par l'ANSM sur l'observance en 2016. Le

point le plus important dans cette contribution, c'est la mise à disposition de CUFENCE en pharmacie.

Voilà ce que je peux dire. Par CUPRIOR, il est rappelé que son inconvénient est d'arriver avec un moyen de conserver au froid à + 4°. C'est un médicament connu, puisque c'est une sortie d'ATU nominative. L'association supporte la proposition. Elle cite de façon assez intéressante que le prix a été multiplié par trois en l'espace de trois ans et attend de l'AMM une modération du prix. C'est intéressant à citer.

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous avez dit que parfois la durée du traitement n'était pas prolongée, mais c'est un traitement à vie.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour cet avis des associations de patients. Je rappelle que nous faisons part des avis d'associations de patients dans les projets d'avis. Ce n'est pas toujours su.

Nous pouvons passer au vote. Le laboratoire demande un SMR important et un ASMR IV et une ISP.

Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité (15 voix).

L'ASMR revendiqué est de niveau IV dans la stratégie thérapeutique ? Qui est pour un ASMR de niveau IV ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : unanimité.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est une ASMR V comme CUPRIOR dans le libellé.

M. LE PRÉSIDENT. Ils revendiquent également un ISP. CUPRIOR en avait un. Se pose le problème de l'ISP. La seule différence, c'est qu'il y a un réfrigérateur indispensable pour la délivrance de CUFENCE. Il faut voir si cela pénalise l'ISP ou pas. Pour les soins, c'est peut-être un peu moins facile. À vous de juger. Qui est favorable à un ISP ?

(Il est procédé au vote.)

Pour un ISP : 8 voix

Contre un ISP : 7 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous êtes en faveur d'un ISP comme CUPRIOR.