



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 avril 2020

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. LUCENTIS – Observations écrites

M. LE PRÉSIDENT.- Ce sont toujours des observations de laboratoire.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Daubert ne peut pas participer aux débats ni au vote.

[REDACTED], pour la HAS.- Je continue avec LUCENTIS, examiné dans une extension d'indication dans la rétinopathie du prématuré. Le laboratoire a fait des observations dont certaines portent sur le fond.

Tout d'abord, dans le paragraphe contexte et le paragraphe posologie, il avait été fait mention d'informations concernant le marquage CE et la fabrication du kit VISISURE qui permet l'administration de LUCENTIS.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour le contexte, c'est un laboratoire vu en audition le 18 mars. Nous vous présentons les observations. Vous aviez maintenant le SMR insuffisant en audition. [REDACTED] va présenter les observations du laboratoire. Puis, il y aura un vote en trois temps. D'abord, acceptez-vous les observations dans la colonne de droite et considérez-vous que les modifications modifient votre appréciation du 18 mars ?

C'est pour avoir le contexte.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu as raison. Ce n'est pas commun.

[REDACTED], pour la HAS.- Le laboratoire souhaite que nous supprimions ces informations d'ordre industriel dans la mesure où elles ne figurent pas dans les documents publics, donc le RCP ou la notice. Il est proposé d'accepter à la demande du laboratoire.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est plus important. Tu peux rappeler les modifications demandées, ce que nous proposons et nous acceptons.

[REDACTED], pour la HAS.- Dans la présentation du kit VISISURE, il était indiqué qu'il s'agissait d'une seringue de haute précision à faible volume de classe Is, [REDACTED], et une aiguille d'injection [REDACTED] de [REDACTED] classe [REDACTED] IIa, [REDACTED]. Il faut supprimer les mentions faisant référence aux fabricants et au marquage CE.

M. LE PRÉSIDENT.- Je vous propose de vous exprimer au fur et à mesure pour accepter ou pas.

Je n'ai pas de remarque.

██████████, pour la HAS.- Sur la partie discussion, le laboratoire souhaite ajouter une phrase pour dire que les résultats démontrent une efficacité de LUCENTIS dans cette indication, ainsi qu'une tendance à la supériorité non statistiquement significative par rapport au laser.

Dans cette étude sur le critère de jugement principal, le test était non significatif sur ce critère. Même si numériquement nous voyions une différence, le test n'était pas significatif. Nous ne pouvons pas conclure à une tendance à la supériorité.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous proposons de ne pas accepter de faire figurer la notion de tendance. Nous ne le faisons jamais.

Pas de remarque.

██████████, pour la HAS.- Dans le paragraphe discussion, nous avons fait une remarque sur un biais de sélection et d'évaluation en raison de l'utilisation de deux techniques différentes pour l'examen du fond d'œil, car l'examen par caméra numérique, méthode la plus fiable et vérifiable, n'était pas disponible dans tous les centres et ne pouvait être utilisée chez les prématurés intransportables. Elle a été remplacée, le cas échéant, par un examen ophtalmoscopique indirect, plus subjectif et non vérifiable. Le laboratoire souhaite supprimer tout ce paragraphe concernant ce biais relatif aux méthodes d'examen.

Ils nous ont précisé que, finalement, dans beaucoup de centres, les prématurés avaient été examinés à l'aide des deux techniques et qu'il n'y avait pas eu de différence notée entre les deux techniques. C'est une réponse faite au GHMP qui s'était aussi posé des questions sur ce biais. Cependant, nous n'avons aucune donnée précise concernant les résultats pour ces deux techniques. Nous n'avons qu'une appréciation globale disant que la majorité des prématurés avait eu un examen par les deux méthodes.

Il est proposé de moduler notre critique pour tenir compte de la réponse du laboratoire avec la rédaction suivante : « Deux techniques différentes ont été utilisées pour l'examen du fond d'œil, soit un examen réalisé à l'aide d'une caméra numérique, méthode la plus fiable et vérifiable, soit un examen ophtalmoscopique, plus subjectif et non vérifiable, lorsque le centre ne disposait pas de la caméra numérique. Bien qu'une partie des patients aient été diagnostiqués et évalués avec ces deux méthodes, en l'absence de données précises sur les résultats relatifs à ces deux techniques, la commission considère qu'un biais de sélection et d'évaluation ne peut être exclu. »

M. LE PRÉSIDENT.- Et donc la rédaction finale ?

██████████, pour la HAS.- C'est ce que je viens de vous lire.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, d'accord. Pardon.

██████████, pour la HAS.- Êtes-vous d'accord avec cette nouvelle rédaction ? Nous n'affirmons pas qu'il existe ce biais, contrairement à la version initiale, mais qu'un biais peut

être exclu dans la mesure où nous n'avons pas de données précises pour affirmer que les résultats étaient identiques avec les deux techniques et sur l'ensemble des patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons pensé que le fond d'œil était sans doute un examen plus subjectif que l'examen par la caméra. Nous étions un peu gênés. Nous proposons de refuser ce que demande le laboratoire.

[REDACTED], pour la HAS.- Mais de transformer la version initiale avec le paragraphe lu

M. LE PRÉSIDENT.- Quelqu'un souhaite-t-il prendre la parole ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Jean-Christophe dit que le bureau a raison. Je rappelle cette critique majeure du rapport de l'expert et qu'il est pleinement d'accord pour rejeter les demandes injustifiées du laboratoire. Je vous lis son commentaire.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci Jean-Christophe. Nous proposons de continuer.

[REDACTED], pour la HAS.- Dans le paragraphe « discussion », nous avons fait une critique concernant les critères de jugement qui n'étaient pas pertinents au plan clinique, selon l'expertise de l'expert qui avait indiqué que, pour avoir une véritable idée de l'efficacité de LUCENTIS, il fallait avoir des résultats à long terme sur des critères plus cliniques tels que l'acuité visuelle à long terme, c'est-à-dire à l'âge de cinq ans de l'enfant, ainsi que des critères de vision fonctionnelle, de taux de malvoyance ou de cécité arrivé à l'âge de cinq ans.

Elle avait dit également que sur ces critères de jugement, nous aurions pu faire une étude en double aveugle, ce qui ne pouvait être réalisé avec l'examen ophtalmoscopique, étant donné que le laser laisse des impacts sur la rétine.

Le laboratoire dit que le suivi de l'efficacité à long terme n'empêcherait pas l'investigateur de savoir si le patient a subi une intervention au laser ou une injection IVT. L'étude en double aveugle serait donc impossible aussi.

Au bureau, nous avons discuté de ce point. Il est vrai que c'est compliqué de garder quand même l'aveugle sur une aussi longue période. En général, les études qui avaient un suivi à très long terme avaient toujours une période randomisée en double aveugle sur du court terme et un suivi ouvert à plus long terme.

Il a été proposé de moduler la critique formulée avec la rédaction suivante : « L'efficacité du ranibizumab a été évaluée à court terme sur un critère de jugement non clinique, c'est-à-dire l'examen du fond d'œil, ne tenant pas compte des récives tardives et de l'évolution de la vision à long terme. La Commission regrette l'absence de données sur des critères de jugement cliniques plus pertinents pour l'évaluation d'un médicament dans la RDP, tels que l'évolution de l'acuité visuelle et de la vision fonctionnelle après cinq ans de suivi ainsi que les taux de malvoyance et de cécité à cinq ans. »

M. LE PRÉSIDENT.- Nous proposons encore une fois de suivre l'avis de l'expert. Il nous paraît que la demande du laboratoire n'est pas très recevable.

Quelqu'un veut s'exprimer ? François ?

M. le Pr GUEYFFIER.- Certes, l'évaluation du fond d'œil qui est le critère qui n'est pas directement cliniquement pertinent ne peut pas être évaluée en aveugle. Par contre, les critères cliniques dont il est fait mention, l'évolution de l'acuité visuelle, la vision fonctionnelle après cinq ans, le taux de malvoyance et de cécité sont des critères qui peuvent être validés, même s'il y a évaluation par l'investigateur ou quelqu'un d'indépendant qui ne regarde pas le fond d'œil, et cela peut être validé par un comité de validation en aveugle. Le fait que l'aveugle soit impossible est vrai pour le fond d'œil mais pas le reste.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce qui nous intéresse, c'est le reste.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous nous sommes demandé si on pouvait vraiment maintenir un aveugle sur une durée aussi longue.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Jean-Christophe écrit qu'il est paradoxal que le laboratoire qui promeut LUCENTIS conteste le double aveugle.

M^{me} le Dr DEGOS.- C'est une astuce, Jean-Christophe, non ?

M. Le Pr MERCIER.- En partie, oui. Mais je trouve que ce laboratoire est vraiment très contestataire pour une évaluation qui était quand même très contestable. En tout cas, je suivais parfaitement l'avis de l'expert qui connaît bien le sujet.

[REDACTED], pour la HAS.- Au final, souhaitez-vous maintenir la rédaction actuelle ou moduler notre critique telle que je l'ai lue ?

M. LE PRÉSIDENT.- Il y avait aussi le problème des références bibliographiques.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour revenir sur la proposition, l'idée était de garder la critique en la modulant pour que ce soit plus juste et précis.

M. LE PRÉSIDENT.- Dernier point ?

[REDACTED], pour la HAS.- Il s'agissait dans le paragraphe « discussion » de la référence faite à la survenue de récidives tardives, rapportées dans la littérature avec le bevacizumab, l'AVASTIN, et le ranibizumab, jusqu'à deux ou trois ans après le traitement.

Le laboratoire souhaite qu'on supprime cette référence faite aux récidives tardives, en considérant que le bevacizumab n'a pas été considéré comme un comparateur pertinent, en partie à cause de l'absence d'étude. Sa tolérance n'est donc pas une référence à donner dans l'avis.

Nous avons considéré qu'il n'était pas un comparateur cliniquement pertinent, tout d'abord, parce qu'il n'a pas l'AMM et une présentation adaptée à une utilisation en ophtalmologie. C'était les points les plus importants. Toutefois, considérant qu'il n'a pas été considéré comme comparateur cliniquement pertinent, il a été proposé par le bureau de moduler notre critique de la façon suivante : « Des récurrences tardives ont été rapportées dans la littérature avec le ranibizumab après 24 mois. La Commission note que des récurrences tardives ont été aussi observées avec un autre anti-VEGF, le bevacizumab (utilisé hors AMM dans la RDP), jusqu'à 36 mois après le traitement.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Serge puis Jean-Christophe.

M. le D^r KOUZAN.- Je voudrais faire le parallèle dans les histoires de comparateur pertinent ou pas en ophtalmologie avec le dossier précédent où le gel urétral de XYLOCAINE est quand même considéré comme un élément de comparaison.

C'était une remarque. Je ne sais pas s'il y a des règles absolument 100 % formelles pour déterminer ce qui est un comparateur cliniquement pertinent surtout quand il y a des voies d'administration « hors norme » parce que non pensées auparavant.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Tout d'abord, dans les deux dossiers, la Commission a été homogène. En considérant que ces alternatives utilisées en pratique hors AMM et avec des présentations non adaptées à l'ophtalmologie, dans les deux cas, la Commission ne les a pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents même si elle a considéré le fait que ces produits contribuaient à la couverture du besoin. Elle concluait que le besoin restait partiellement couvert et qu'il persistait un besoin à disposer de présentations adaptées à l'utilisation en ophtalmologie.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui.

M. Le P^r MERCIER.- Il y avait les interrogations sur le développement neurologique des patients traités par bevacizumab parce que probablement, il y avait une diffusion du bevacizumab et une potentialité d'un anti-VEGF à long terme sur le développement cérébral. Quelque part, nous sommes très préoccupés. Ce signal était quand même négatif.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je vais m'étonner que l'on prenne bevacizumab comme comparateur cliniquement pertinent quand cela les arrange si dans d'autres situations, le médicament n'existe pas. Je note.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est vrai.

M. le D^r BLONDON.- Je m'étonne des précautions oratoires que la Commission note, pour donner des éléments factuels. Je ne suis pas sûr que ce soit indispensable. Il est factuel de dire qu'il y a des récurrences tardives avec le bevacizumab.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons enlever la Commission note. C'était pour renforcer ; pour dire que la Commission l'avait en tête et l'avait identifié.

M. le P^r NIAUDET.- « Constate. »

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord. Nous pouvons mettre que la Commission constate que des récides tardives ont été aussi observées avec un autre anti-VEGF. C'est plus précis.

M. le D^r BLONDON.- Cela me va mieux.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour la remarque.

Je pense qu'il n'y a plus de remarque ni de demande de prise de parole. Nous pouvons passer au vote. Nous vous proposons de maintenir notre proposition en sachant que vous avez remarqué que nous modulons un peu, en partie, le texte concernant les effets à long terme, comme l'a rappelé Mathilde.

Nous proposons de maintenir notre avis.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Je rappelle que le vote se passe en deux temps. D'abord, acceptez-vous les propositions du bureau, avec les modifications faites ici ? Puis, maintenez-vous le SMR insuffisant réaffirmé lors de l'audition ?

M. LE PRÉSIDENT.- Tu as raison. J'ai anticipé. Tu as raison de rappeler ces deux points.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour : 20 voix

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Nous passons au vote pour le maintien du SMR insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Maintien du SMR insuffisant : 20 voix

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Nous avons bouclé ce dossier.