



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 juin 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. EKLIRA GENUAIR – Inscription

M^{me} le D^r DEGOS.- [REDACTED] va nous faire les deux médicaments de la BPCO. Serge Kouzan est le rapporteur.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Daubert ne peut pas participer à l'examen.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est une demande d'inscription sécurité sociale et collectivités pour EKLIRA. C'est de l'acéclidinium. C'est un anticholinergique, un LAMA, indiqué comme traitement bronchodilatateur continu dans le traitement de la BPCO.

Il a déjà été évalué en avril 2013. La Commission avait conclu à un SMR insuffisant. Le rapport efficacité/effets indésirables était considéré comme modéré. La commission avait noté qu'il n'y avait pas d'étude à long terme du produit versus des alternatives, notamment le tiotropium, donc que la place d'EKLIRA ne pouvait être définie. Il avait été noté qu'il n'y avait pas d'étude de non-infériorité de ce produit par rapport à différentes alternatives, notamment le tiotropium.

Pour répondre à cette remarque, le laboratoire a produit de nouvelles données, notamment l'étude AMPLIFY pour répondre à cette absence de données. Il revendique un SMR important et une ASMR V. Nous pouvons entendre M. Kouzan.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci beaucoup [REDACTED] Serge, à toi.

M. le D^r KOUZAN.- Nous parlons d'un « ne too » parasympholytique, dont la tête de liste de référence est le tiotropium, qui est un bronchodilatateur pour la BPCO.

Ces développements ont débuté il y a une dizaine d'années et sont un peu en retard avec les priorités actuelles qui sont passées de la bronchodilatation, juste évaluer le VEMS, à une pertinence sur les exacerbations.

Effectivement, c'est une remise à niveau du dossier puisque les critiques principales en 2013 étaient qu'il n'y avait que de la bronchodilatation contre placebo et aucune comparaison avec une référence.

Actuellement, le dossier qui est versé comprend une étude qui s'appelle AMPLIFY qui vise à répondre à deux questions différentes. Nous allons revoir cette étude également dans l'association qui va être examinée juste après. C'est une étude à quatre bras avec le contrôle tiotropium, le médicament seul (acéclidinium), le bêtamimétique seul et l'association, tout cela sur des critères fonctionnels, le VEMS, que ce soit au temps T=0 ou l'aire sous la courbe sur 24 heures qui est un critère secondaire.

Les critères d'évaluation principaux, ce sont deux co-critères. Comme cela répond à deux questions différentes, il y a deux co-critères. Le premier, c'est comparaison du VEMS de l'association versus la contribution de chacun des composants. C'est plutôt pertinent pour le

dossier suivant. Le deuxième co-critère, c'est une non-infériorité sur le VEMS contre le tiotropium seul. Nous devons regarder ce co-critère maintenant, sachant qu'il y avait une foultitude de critères secondaires avec des variations sur VEMS, un peu de qualité de vie, un peu de symptômes et des exacerbations.

En fait, que retenir de l'essai ? Nous montrons qu'il n'y a pas de différence en ce qui concerne les VEMS mesurés à 24 semaines, puisque la différence est autour de 7 ml. C'est en dessous de la barre de 50 ml.

L'incidence des exacerbations qui est un critère secondaire est globalement identique dans les quatre bras. La qualité de vie est la même dans les quatre bras. Concernant le pourcentage de gens avec une amélioration significative, c'est-à-dire plus que 4 unités sur le questionnaire de Saint-Georges, et les symptômes, il n'y a pas de différence entre les quatre bras.

Globalement, pour prendre cet essai, c'est une réponse d'enregistrement à une question d'enregistrement. Nous mettons la pertinence clinique de côté.

À côté de cela, ils ont joint trois autres études. Une est significative, c'est LAS 46, avec 3600 patients inclus. C'est une étude originale visant à répondre aux interrogations sur la sécurité cardiovasculaire qui avaient été émises pour toute cette classe de parasympatholytiques et auxquelles le tiotropium avait répondu avec une grosse de pharmaco-épidémiologie montrant qu'il n'y avait pas de péjoration cardiovasculaire sous actif versus placebo. Ils ont étudié l'acéclidinium en double aveugle contre placebo. L'originalité était de se focaliser sur la tolérance cardiovasculaire et également de voir la fréquence des exacerbations. C'est le N point beaucoup plus pertinent que le VEMS seul.

En fait, nous montrons qu'il n'y a pas de différence au niveau de la tolérance cardiovasculaire, sachant que dans l'inclusion, les patients étaient des BPCO post-tabagiques qui devaient avoir plus d'une exacerbation dans l'année précédente et des antécédents de maladie cardiovasculaire, que ce soit au niveau cardiaque ou cérébral, ou qui devaient avoir deux facteurs de risque de type diabète, dyslipidémie, HTA.

La tolérance est non différente. Nous avons un taux d'événements à peu près identique. Puis, il y a une réduction de 35 % des exacerbations ayant nécessité l'hospitalisation et de 22 % des exacerbations modérées à sévères.

Il y a deux autres petites études de court terme de bronchodilatation, l'une sur les symptômes versus placebo et l'autre versus le temps d'endurance au test à l'effort, qui montrent une petite amélioration du temps d'endurance.

En résumé, le dossier qui nous est soumis répond aux critiques émises en 2013. Il y a une comparaison vis-à-vis du tiotropium qui montre que pour le VEMS, c'est pareil et qui ajoute l'étude de tolérance cardiovasculaire sur un chaland significatif de patients et qui en a profité pour montrer que par rapport au placebo, chez des gens qui ont fait une ou plus d'exacerbation dans l'année précédente, il y a une diminution des exacerbations sous traitement actif.

Je considère que le médicament s'aligne sur la concurrence. En termes de valorisation, l'aligner sur le tiotropium me semble raisonnable.

M^{me} le D^r DEGOS.- Le comparateur tiotropium a important, V. Tu as montré qu'il y a une non-infériorité en termes de VEMS, de survenue d'événement cardiovasculaire. On ne connaît pas les résultats de tiotropium sur la fréquence des exacerbations, mais celui-ci montre une réduction non négligeable sur les exacerbations.

M. le D^r LACQIN.- J'ai une question, valable pour les deux molécules que nous allons étudier, sur la transférabilité des conclusions dans la vraie vie par rapport au tiotropium. Je fais le constat que dans toutes les études que nous voyons, les patients sont observants, et on leur explique bien les mécanismes dans l'étude. Or, là, dans la vraie vie, nous aurons un produit qui est avec une seule prise et un produit en deux prises. Nous allons avoir des risques de non-observance. Quand nous voyons ce qu'est la non-observance avec ces produits, des difficultés de prise et d'explications mal données en pratique, je me demande si le fait qu'il y ait deux prises ne va pas finalement biaiser les résultats et si on ne pourra pas appliquer les résultats de l'étude dans la vraie vie.

M^{me} le D^r DEGOS.- Avec deux prises, ils ont doublé, ils font l'autre. Il y a les deux aspects.

M. le D^r KOUZAN.- Sur la question de l'observance, une versus deux prises, il y a des arguments pour et contre. Il y a une observance un peu moindre avec deux prises. En revanche, l'effet de l'oubli d'une prise quotidienne est intuitivement plus net que celui de la seconde. Ceci se place dans une maladie où l'observance en général est catastrophique.

Il y a eu une étude bien faite chez les BPCO qui venaient d'être hospitalisés. Nous avons regardé l'observance d'un traitement inhalé dans le mois qui a suivi. Le taux de gens qui prennent correctement leur médicament parce qu'en plus, il y a la problématique de la méthodologie du mode d'administration du traitement inhalé. Si nous nous focalisons sur le taux de gens qui le prennent et le prennent correctement, c'est autour de 23 % un mois après une exacerbation, donc au moment où il y a un stimulus clinique qu'il faut prendre quelque chose. C'est une problématique dans une pathologie où l'observance des traitements inhalés est très mauvaise. En tant que spécialiste, je dis toujours aux gens que les médicaments inhalés, c'est 30 à 40 % de l'effet thérapeutique. Les deux piliers du traitement BPCO, c'est le sevrage tabagique et l'activité physique, beaucoup plus importante que le traitement inhalé.

M. le D^r LENOGLINÉ.- Sur l'observance, je ne vois pas pourquoi ce serait différent dans l'étude plutôt que dans la vraie vie. C'est une question globale qui ne se limite pas à l'analyse des études cliniques.

M. le P^r MERCIER.- C'est quand même paradoxal que tous ces patients soient vraiment observants pour inhaler la fumée de cigarette, voire en douce, et non pas pour un traitement inhalé.

M. le D^r KOUZAN.- Je donne une réponse. Si nous mettons de la nicotine dans le traitement inhalé, cela stimulerait le circuit de la récompense et augmenterait l'observance.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce n'est pas le problème.

M. le D^r BLONDON.- J'ai une question que je m'étais déjà posée concernant les précédents médicaments du même type : la pertinence de l'effet sur les exacerbations. En chiffre absolu, c'est 0,13 exacerbation en moins dans le groupe traité par rapport au placebo, soit une exacerbation tous les 10 ou 7 ans. Cela a-t-il réellement une pertinence clinique ?

M. le D^r KOUZAN.- C'est quand même une division par deux. Il y a une réduction de 35 % des exacerbations nécessitant une hospitalisation. Ce sont celles qui sont le plus significatives sur le plan d'utilisation des ressources médicales. Je suis d'accord avec toi, nous sommes dans un domaine où l'effet des traitements inhalés est médiocre. C'est vrai pour toute la classe.

M^{me} le D^r DEGOS.- Sans autre question, vous êtes éclairés sur le sujet. Êtes-vous prêt à voter ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Allons-y.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : 7 voix

SMR modéré : 8 voix

SMR faible : 1 voix

ASMR V : 16 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est SMR modéré et ASMR V. D'accord, vous avez fait une différence par rapport au comparateur.

M. le D^r BINARD.- Avec une étude de non-infériorité. Cela ne va pas passer !

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il va falloir indiquer sur quoi a porté la distinction par rapport au tiotropium. Il faut en avoir, sinon il faut un nouveau vote.

M. le D^r KOUZAN.- Je n'ai pas non plus d'argument. Il faut s'aligner.

M. le D^r MERCIER.- Tu as raison, il faut s'aligner, mais nous sommes sceptiques vers ce genre de traitement.

M. le D^r BLONDON.- Peut-être aligner vers le bas et revoir la classe.

M^{me} le D^r DEGOS.- Le point d'aujourd'hui n'est pas de revoir la classe. Le rapporteur et le bureau pensent qu'il est plus raisonnable d'aligner.

M. le D^r MERCIER.- Oui.

M^{me} le D^r DEGOS.- Qui a voté modéré et peut changer son vote ?

M. le P^r CLANET.- Nous ne pouvons pas considérer qu'il y a non-infériorité et mettre...

M^{me} le D^r DEGOS.- Cela ne tient pas la route.

M. le P^r MERCIER.- Je suis prêt à changer mon vote.

M^{me} le D^r DEGOS.- Cela fait 8 et 8.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vu que les discussions reprennent avec l'étude de non-infériorité et la doctrine sur la non-infériorité sur laquelle vous n'avez pas de doute manifeste, vous pouvez faire revoter.

M. le P^r GUILLOT.- Le problème d'aligner systématiquement, c'est que nous alignons sur des trucs votés en 2007 ou 2008. Il n'y a plus d'évolutivité dans la pharmacopée, il faut trouver une rupture dans ces médicaments.

Cela ne me gêne pas si c'est important/V, mais à un moment, il faut les mettre à leur place. C'est le même SMR que pour abiratéron dans le cancer de la prostate métastatique, c'est bizarre.

M. le D^r KOUZAN.- Ce n'est pas bizarre si, dans une pathologie donnée, l'effet thérapeutique est médiocre.

M. le P^r GUILLOT.- L'effet est médiocre. Ce n'est pas un SMR important.

M. le P^r CLANET.- Cela veut dire qu'il faut revoir la totalité.

M^{me} le P^r DEGOS.- Quand est prévue la révision de la totalité ? Quelques-uns doivent être...

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Bernard, c'est partiellement vrai. Nous faisons les renouvellements d'inscription. Quand vous voulez le revoir, c'est une occasion. Quand est-ce prévu ?

[REDACTED], pour la HAS.- Il y a des renouvellements prévus pour l'année prochaine, mais il y a des avis de nouveaux produits arrivés en 2016-2017, des LAMA. Par exemple, l'uméclicidium a eu un SMR important en 2017.

M^{me} le D^r DEGOS.- Le comparateur étant le tiotropium, quand ont été votés SPIRIVA et SRIVASSO ?

[REDACTED], pour la HAS.- 2016 et 2017.

M. le D^r BLONDON.- Si nous les revoyons individuellement, il faut à chaque fois aligner.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est le point. La doctrine dit qu'il n'y a pas d'argument. Je ne les vois pas, mais vous décidez. Si vous nous écrivez, nous les reprendrons. Mais nous n'avons pas d'argument visible pour les séparer.

Vous êtes plus sur le crantage du niveau de SMR. Nous pouvons partir sur un travail de réévaluation. Je n'ai pas d'opposition de principe. J'appelle à une rationalisation des demandes de réévaluation qui sont extrêmement nombreuses, qui n'aboutissent pas forcément à des changements une fois analysée toute la littérature, dans un contexte où la BPCO est prise à 100 %.

M^{me} le D^r DEGOS.- Plusieurs personnes doivent partir à 17 h. Il y aura un problème de quorum. Voulez-vous revoter ?

M. le P^r GUILLOT.- Je veux bien changer mon vote...

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous allons revoter puisque Jean-Christophe et Bernard...

M. le P^r GUILLOT.- Je veux bien, mais il faut revoir cela parce que c'est un problème.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous recommençons.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : 13 voix

SMR modéré : 2 voix

Abstention : 1

ASMR V : 15 voix

Abstention : 1

M^{me} le D^r DEGOS.- Si j'ai bien compris, François Gueyffier, Aymeric et Julien Péron doivent nous quitter ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous n'avons plus le quorum. Nous pouvons proposer une adoption électronique pour le deuxième médicament qui est dans une situation assez similaire ou nous reportons au 24 juin.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous arrêtons et nous verrons avec Christian ce que nous faisons.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Selon l'agenda du 24, si c'est plein, nous proposerons une adoption électronique.

M. le D^r KOUZAN.- Pour éviter la même situation que maintenant, pourrait-il être clarifié quel est le niveau de valorisation des autres associations, pour s'aligner ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est modéré, V.

██████████, pour la HAS.- Oui, pour les trois autres associations fixes.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous arrêtons la sténotypie.

(La séance est levée à 17 h.)

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire