



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 juin 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. GIVLAARI 189 mg/ml — Observations — Inscription

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est un médicament que vous avez évalué le 27 mai dernier dans le traitement de la porphyrie hépatique aiguë chez les patients de 12 ans et plus. L'AMM était très large par rapport aux patients inclus dans l'étude pivotale. Vous avez restreint le périmètre du remboursement et octroyé un SMR important, un ISP et une ASMR II chez les patients adultes avec plus de deux crises sévères, nécessitant une hospitalisation, une administration IV d'hémine et une visite médicale urgente dans les six mois précédents conformément aux critères d'inclusion de l'étude.

Dans le cadre de la phase contradictoire, le laboratoire n'a pas demandé d'audition, mais a fourni des observations écrites. Vous avez reçu les principales, celles qui touchent vos conclusions. Je vais essayer de partager. Je pense que vous les voyez à l'écran.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, tu peux zoomer un peu.

[REDACTED], pour la HAS.- Le laboratoire demande une première modification concernant le SMR, en bas de la diapositive.

Concernant le libellé du SMR insuffisant, c'était : « SMR insuffisant dans les autres situations de l'AMM, à savoir chez les patients qui ne répondent pas aux critères d'inclusion de l'étude ENVISION, notamment les patients avec des crises aiguës intermittentes, une à trois crises par an, ainsi que chez les patients de 12 à 18 ans faute de données. »

Le laboratoire veut supprimer la mention « des crises aiguës intermittentes » et préciser que c'est tous les patients récurrents.

Après discussion avec le bureau, nous proposons de ne pas y accéder, parce que cela reflète vos discussions, vous avez voulu pointer du doigt que ce produit ne pouvait pas être utilisé chez les patients avec des crises aiguës intermittentes, car ces patients ne sont pas inclus dans l'essai.

Concernant la deuxième remarque, la place dans la stratégie thérapeutique, pour rappel, vous avez dit que Givlaari était le traitement de référence à utiliser chez les patients atteints de porphyrie hépatique aiguë avec plus de deux crises de porphyries aiguës et sévères dans les six mois précédents.

Nous avons précisé que cela correspondait aux patients ayant des crises récurrentes, quatre crises ou plus par an. Le laboratoire veut supprimer le nombre de crises par an et se référer aux critères d'inclusion de l'étude. Nous proposons de ne pas prendre en compte la demande de modification. Cela a été vos discussions et dans l'étude, tous les patients avaient plus de quatre

crises par an. De mémoire, la médiane montait à huit crises par an chez les patients dans l'étude ENVISION.

Concernant la population cible, vous avez reçu le document. Je fais un petit rappel. La population cible a été estimée au maximum à 40 patients sur avis d'experts dans le projet d'avis envoyé au laboratoire. Cela fait référence au rapport de l'expert externe, qui parle de 30 à 40 patients atteints de porphyrie hépatique aiguë en France. L'estimation s'appuie sur l'étude de Schmitt, en 2018, une étude rétrospective basée sur des informations collectées par le centre de référence entre 1974 et 2015. L'étude a recensé 602 patients symptomatiques, dans 7,6 % avaient des crises récurrentes, ce qui correspondait à 46 patients, dont 32 prévalant, avec toujours des crises récurrentes en 2015. C'est pourquoi nous avons collé à l'estimation de l'expert sur la base de l'étude.

Selon le laboratoire, la population de Schmitt n'inclut que des patients hospitalisés, avec administration ou pas d'hémine, mais il manque les patients de province échappant aux centres de références, puisqu'ils n'ont que des visites médicales urgentes qui n'entrent pas dans le PMSI, mais qui devraient être inclus dans la restriction du SMR.

Le laboratoire fait une estimation pour arriver à une population cible entre 102 et 117 patients.

Après de longues discussions, nous proposons de ne pas accepter ces modifications.

M. LE PRÉSIDENT.- [REDACTED] ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons perdu [REDACTED], j'ai l'impression.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Il a été coupé.

M. LE PRÉSIDENT.- On ne t'entend pas très bien. Y a-t-il un problème de micro ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- [REDACTED] s'apprêtait à dire que l'on propose de ne pas retenir l'estimation faite par le laboratoire, car elle est basée sur une étude non publiée. Ils n'ont fourni qu'un abstract. Nous n'avons pas moyen de vérifier les chiffres avancés. C'est dans votre pratique habituelle de ne prendre en compte que des études, quand il y a la publication et le rapport d'étude sur lequel s'appuyer. Quand nous n'avons qu'un abstract, nous ne pouvons pas nous appuyer dessus pour faire une analyse des données.

Le calcul que nous proposons est un calcul classique, habituel, que vous utilisez quand vous estimez des populations cibles. C'est de partir de la prévalence de la porphyrie estimée à partir des données Orphanet. Elles sont certes anciennes, puisque datant de 2009, mais ce sont les seules disponibles, car il y a peu de données épidémiologiques dans la maladie.

Nous nous appuyons sur les résultats de l'étude ENVISION, du laboratoire, pour estimer le pourcentage de patients faisant des crises récurrentes, au moins quatre par an.

██████████, pour la HAS.- Comme le dit Sarah, l'étude de Schmitt recense 7,6 % de patients avec des crises récurrentes, avec une prévalence Orphanet estimée à 1 pour 75 000 personnes. C'est 702 patients atteints de porphyries aiguës intermittentes en France, avec un taux de 7,6 % de patients PAI récurrents, nous avons 53 patients récurrents en France.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Des patients ne sont pas compris dans l'estimation. Nous proposons donc d'utiliser une fourchette plutôt haute, et d'aller à 60 patients, au lieu d'aller aux 53, pour capter tous les ne patients pouvant bénéficier du traitement.

M. LE PRÉSIDENT.- OK. Nous arrivons à la fin.

M^{me} KONE, pour la HAS.- La population cible est de 60 patients, soit 20 patients en plus par rapport à l'estimation initiale de 40. Cela permet de capter tous les patients en province et qui ne seraient pas suivis en centres de référence, ceux qui entrent dans le champ du SMR.

C'est en deçà de ce que le laboratoire demande, puisqu'il demande une centaine de patients. C'est l'estimation la plus robuste à laquelle nous sommes parvenus.

M. LE PRÉSIDENT.- Je comprends. Les 100 patients n'étaient pas suffisamment argumentés de façon solide.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M. Le P^r MERCIER.- Vous savez que vous m'avez demandé de rapporter ce dossier. Je l'ai fait de la façon la plus professionnelle qu'il soit, mais Laurent Gouya qui connaît très bien cette maladie, puisqu'il est maintenant à la tête du centre de référence de cette maladie à Louis Mourier, vous avait donné un rapport convaincant et la modestie de la façon dont il l'avait exposé était remarquable et avait été appréciée par la Commission.

Je l'ai appelé, parce qu'un point important sur l'estimation de malade tient à l'estimation des malades avec des porphyries récurrentes et qui peuvent devenir récurrentes, notamment du fait que, depuis longtemps, nous utilisons l'hémine comme un traitement des attaques. Dans la publication de Schmitt publiée dans le Journal of Internal Medicine, il était expliqué que l'introduction de l'humane hémine en France avait été suivie d'une augmentation de 4,4 fois du nombre des attaques récurrentes sur les 30 ans passés, comme si le traitement des attaques faisait basculer ou augmentait le nombre des récurrences.

Par conséquent, Laurent Gouya dit que leur centre de Louis Mourier suit à peu près 90 % des patients français, que si nous appliquons les critères stricts d'ENVISION, c'est une estimation de 40 patients, mais si l'on ajoute les récurrents fréquents, nous pourrions les appeler les intermittents fréquents de la porphyrie, nous devrions pouvoir aller à 40 patients de plus.

Finalement, par rapport à l'estimation de 40 à partir d'ENVISION, ce qui a été fait par les remarquables travaux de la Commission jusqu'à 60, et possiblement ou probablement le chiffre de 80, qui est en dessous des 100 affirmés par le laboratoire sur des publications non publiées,

peut-être que la voie est celle du milieu. Le compromis, c'est de travailler pour les patients et de permettre un accès à ce médicament novateur, puisque nous lui avons donné une ASMR II, de sorte à se départir d'un traitement qui a rendu service en son temps, mais qui n'est pas le traitement de fond de la porphyrie aiguë intermittente, givosiran.

M. LE PRÉSIDENT.- Bien sûr, nous comprenons l'argumentaire, je te remercie, mais le fait d'augmenter de 60 à 80 repose sur la notion de « peuvent devenir récurrents ». Il y a une part d'incertitude.

M. Le P^r MERCIER.- Non, puisque dans la publication 27, la publication de la thèse de M. Schmitt, qui est du laboratoire de porphyrie de Louis Mourier, les grands spécialistes de cette pathologie rare, c'est bien le centre de Louis Mourier, il y avait les critères purs et durs d'entrée dans ENVISION qui donnent 40 patients et les patients qui ont des crises de l'ordre de trois, quatre ou deux ou trois par an, traités par hémine et dont finalement le traitement au coup par coup d'hémine déclenchera plus de crises. Ils ont entre trois ou quatre crises par an. Et compte tenu des complications de la maladie qui finit par un greffe hépatique, givosiran est peut-être applicable.

Il est paradoxal de parler d'ENVISION et de visionner le nombre de patients qui pourraient en bénéficier en France, c'est plus proche de 80. Mais nous ne sommes pas à négocier sur un nombre particulier, plutôt que sur les 40, qui est un minimum.

En médecine, nous avons souvent une médiane, un range ou un intervalle interquartile, et c'est un peu le cas. Il faut peut-être aller un peu à la hausse dans l'estimation des patients qui bénéficieraient d'un traitement qui est extraordinairement novateur et qui est une révolution thérapeutique dans ce genre de pathologie.

Ce n'est pas, comme la thérapie ciblée dont nous avons discuté auparavant, où cela n'apportait qu'une valeur ajoutée modeste. Là, elle est extraordinaire. C'est un grand pas.

M. le P^r CLANET.- Je voudrais répondre à Jean-Christophe. Tu as parlé de l'intervalle entre 40 et 80. Nous avons proposé 60. Nous en avons rediscuté hier. Je signale également qu'il y a une troisième chose que nous avons faite, dont nous n'avons pas les résultats, mais qui pourra se faire ultérieurement. Il existe une filière de maladies rares, l'AGMM avec la banque de données maladies rares, obligatoire, remplie, et qui doit avoir le nombre de patients traités et le nombre de patients éventuellement traités par givosiran.

Resté sur le chiffre de 60 me paraît une idée acceptable. Avec la base de données, il pourrait y avoir une précision dans les années qui viennent. S'il faut réévaluer la population cible, en fonction des données prospectives, le laboratoire pourra demander une réévaluation.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je suis tout à fait d'accord avec Michel.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Je rappelle que la population cible est estimée dans la population du SMR. Là, il est limité aux formes récurrentes qui ont plus de quatre crises par an. Il n'est pas

possible dans l'estimation de la population cible d'aller au-delà de ce que vous avez calculé. Nous ne pouvons pas rajouter des patients qui, potentiellement, théoriquement, pourraient bénéficier, parce qu'ils ne sont pas dans le champ du SMR. Nous sommes contraints de calculer le nombre de patients correspondant au libellé du SMR. C'est pourquoi nous arrivons à 60.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour concilier tout cela, vous vous retrouvez avec un chiffre difficile à évaluer, puisqu'il y a beaucoup d'incertitudes sur le nombre exact. Il n'y a pas de publication formelle. Nous avons utilisé une méthode de prévalence, en utilisant les scores de l'étude.

La remarque de Jean-Christophe est plus sur le fait d'inclure dans le champ du périmètre du remboursement les patients ayant les formes des crises aiguës intermittentes qui ont été exclus de votre SMR, puisque ne correspondant pas aux patients réellement inclus dans l'étude.

Peut-être que vous pourriez calculer la population cible dans le champ du SMR, puisque nous y sommes obligés, et de rappeler que le nombre de 60 est une approximation, et que nous proposons de réévaluer cette population en prospective sur la base des données générée par les centres de référence et de compétences.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons demander de donner le chiffre dans les deux ans.

M. Le P^r MERCIER.- Tout à fait. Je suis d'accord pour cette évaluation, mais elle doit être adaptative. Le point important est le suivant. Dans l'étude ENVISION, il y avait quatre crises et quelle différence entre quatre crises et un malade qui aurait trois crises dont une qui menace sa vie ? La barre à quatre est arbitraire.

Comme les malades sont vus à 90 %, encore plus par le centre de compétences de Louis Mourier, les spécialistes auront à cœur de prendre les bonnes décisions. Laurent Gouya, que vous avez entendu, était raisonnable et ne poussait pas à la roue. Il plaidait pour faire bénéficier les patients d'une thérapeutique salvatrice et qui change la donne.

M. LE PRÉSIDENT.- Même si ce chiffre doit évoluer, nous pouvons demander de faire un point dans deux ans.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous avez prévu une réévaluation sur la base des études. Ce sera l'occasion. Nous pouvons modifier la phrase qui annonce les demandes de suivi. C'était pour la tolérance, mais nous pouvons dire que ce sera l'occasion de refaire le point sur la population cible.

M. Le P^r MERCIER.- S'il y avait un quota de patients à traiter et qu'il faut attendre deux ans pour adapter, ce serait dommage sur le plan de l'intérêt du patient.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- La population cible est utilisée par le CEPS. Ce n'est pas un quota. C'est le SMR qui définit les patients qui peuvent être pris en charge ou non, et la population cible est utilisée pour négocier le prix. Ce n'est pas utilisé comme un quota. Dans le chiffre annoncé, ce sont des approximations. C'est pour aider à fixer le prix.

M. Le P^r MERCIER.- J'entends.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons nous arrêter là. Nous votons sur les demandes de modification des laboratoires, présentées par [REDACTED]. Le problème essentiel, c'était la population cible. Les autres points ont été évoqués progressivement.

Nous votons sur la population cible de 60 patients en prenant nos précautions dans le projet d'avis sur l'évolution de ce chiffre.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je regarde par rapport au vote comment nous formulons, de ne pas bouger votre champ du SMR et d'augmenter la population à 60 selon le raisonnement qui vous a été présenté. Peut-être que le plus simple serait de dire qui est pour ou contre ces deux aspects ? Cela vous convient-il ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Très bien.

M. LE PRÉSIDENT.- Pour cet avis et pour ce chiffre de 60, c'est cela.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Et le maintien du libellé du SMR tel qu'il est aujourd'hui, modulo la petite phrase de réévaluation.

M. LE PRÉSIDENT.- Dans l'ordre, c'est mieux le libellé du SMR, le texte de projet d'avis et la population cible.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela fait trois votes différents.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Je change les tableaux.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le premier, ce serait pour ou contre le maintien du libellé du SMR. Le deuxième, pour ou contre le chiffre de 60 et sa méthodologie de calcul. Le troisième, pour ou contre la demande de réévaluation de la population cible en prospectif.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour : unanimité — 20 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour le maintien du libellé du SMR, pour le calcul de la population cible à 60 et pour rajouter le fait que lorsque vous envisagerez les réévaluations, vous poserez également celle de la population cible.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons adopter sur table ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Personne n'est contre. Unanimité.