



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 juillet 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. HEMANGIOL (propranolol [chlorhydrate de]) (CT-17111) – Nouvel examen au dépôt de nouvelles données
HEMANGIOL 3,75 mg/ml (propranolol [chlorhydrate de]) (CT-17800) – PIS – Renouvellement d’inscription

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Il n’y a pas de dépôt.

██████████, pour la HAS.- HEMANGIOL est une solution buvable à base de propranolol que vous examinez dans le cadre d’une étude post-inscription demandée par la Commission et dans le cadre de son renouvellement d’inscription.

HEMANGIOL a eu une AMM en 2014 dans les hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique ; les hémangiomes entraînant un risque vital, un risque fonctionnel, un risque d’ulcération, de cicatrice ou de défiguration. Ils nécessitent une phase de titration de 1 mg, puis 2 mg, jusqu’à 3 mg/kg par jour. Il doit être administré pendant une période de 6 mois. Vous l’avez évalué en 2014 et vous aviez conclu à un SMR important, une ASMR de niveau III et une place en 1^{ère} ligne dans la stratégie comme alternative aux corticoïdes en l’absence de comparaison *versus* les corticoïdes.

L’étude pivot était de phase 2-3 en double aveugle qui avait démontré la supériorité du propranolol *versus* placebo chez 156 nourrissons en termes de résolution complète ou aussi complète de l’hémangiome avec 60 % de succès *versus* 4 % après 6 mois de traitement.

La Commission avait demandé une étude de suivi des prescriptions afin de décrire les caractéristiques des patients traités, notamment leur âge, la dose et l’indication et la durée de traitement.

Dans le cadre du plan de gestion de risque, l’Agence européenne du médicament avait également demandé la réalisation d’une étude de suivi de l’utilisation hors AMM d’HEMANGIOL en France et en Allemagne.

Pour cet examen, le laboratoire revendique le maintien des conclusions précédentes. Le dossier repose sur :

Les résultats de l’étude d’utilisation demandée par la Commission ;

Une étude observationnelle de tolérance du SNIIRAM ;

- Une nouvelle étude clinique de phase 3 non comparative, réalisée entre 2015 et 2017 chez 45 nourrissons ayant un hémangiome prolifératif de haut risque et qui a suggéré le succès

thérapeutique de HEMANGIOL, c'est-à-dire la résolution de l'hémangiome chez 76 % des patients.

Pour les résultats de l'étude d'utilisation demandée par la Commission, il s'agit d'une étude de cohorte hospitalière multicentrique et rétrospective, réalisée depuis la commercialisation d'HEMANGIOL en 2014 jusqu'en mars 2016.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'utilisation d'HEMANGIOL en conditions réelles d'utilisation en France. Elle a inclus 247 nourrissons suivis pour une durée de 6 mois minimum. Ils avaient en moyenne 3,5 mois à l'initiation du traitement et 18 % d'entre eux étaient prématurés. Ils avaient un hémangiome mixte majoritairement, de forme focale et localisée principalement au niveau de la tête.

Le critère d'évaluation de cette étude était les bonnes pratiques d'utilisation. Elles ont été respectées dans l'ensemble en termes d'indications d'administration du traitement et d'âge des patients puisqu'il y a eu seulement 6 % d'indications hors AMM, 5 % de prescriptions en dehors de la tranche d'âge de l'AMM – avant 5 semaines ou après 5 mois – pour l'initiation du traitement. 25 % des doses étaient non conformes au RCP, mais toujours inférieures à la dose d'entretien recommandé des 3 mg/kg/jour, et 7 % des nourrissons n'ont pas eu la période de titration recommandée dans le RCP.

Concernant la durée de traitement, l'étude constate une utilisation majoritairement hors AMM avec 76 % de patients ayant eu une durée médiane de traitement de 7,8 mois au lieu des 6 mois indiqués dans le RCP. Cela s'explique par les arrêts temporaires fréquents de traitement d'une durée de 3 à 4 semaines, observés chez près de la moitié des patients.

En termes de mesures de minimisation de risque, un effet indésirable d'intérêt, c'est-à-dire lié au plan de gestion de risque en vigueur au moment de l'étude, a été observé chez 7 % des nourrissons. Il s'agissait de bradycardie, de bronchospasmes, d'hypotension artérielle, d'hypoglycémie, d'hyperkaliémie et d'anomalies dans le développement psychomoteur.

Une erreur d'administration, faisant également partie des risques potentiels, avait été observée chez 2 % des nourrissons, sans être pour autant associée à un événement indésirable.

Un motif très rapide sur l'étude de cohorte observationnelle du SNIIRAM. Il s'agissait d'une étude descriptive de tolérance, réalisée chez des enfants de moins de 3 ans entre 2014 et 2016.

Son objectif était de décrire la survenue d'événements cardiovasculaires respiratoires ou métaboliques, reprenant tous les effets indésirables du plan de gestion de risque. Elle a inclus 1 753 enfants dont 1 484 n'avaient pas de comorbidités et 269 avaient des antécédents d'intérêts – cardiovasculaires, respiratoires ou métaboliques. Les nourrissons avaient 5 mois en médiane.

Un ratio de morbidité standardisé a été calculé en utilisant un échantillon représentatif d'enfants du même âge qui n'avaient pas été exposés au traitement et qui avaient été recrutés par tirage au sort.

Les résultats montraient que chez les patients sans antécédents notables, le profil de tolérance était favorable avec une incidence de 3,5 % d'événements respiratoires, notamment des bronchiolites ; incidence légèrement supérieure à la proportion observée dans la population générale avec un ratio de 1,7.

En revanche chez les patients avec des antécédents cardiovasculaires, nous avons noté un surrisque important d'événements cardiovasculaires par rapport à la population générale avec un ratio de morbidité standardisée de 6.

Pour résumer, suite aux résultats de ces études, les mesures concernant les risques d'hypoglycémie et de bronchospasmes ont été renforcées et ces risques ont été maintenus dans le plan de gestion de risque comme risque important identifié. Vous avez dû recevoir le rapport de Bernard Guillot qui était rapporteur. Je lui laisse la parole s'il souhaite compléter.

M. le P^r GUILLOT. - Je pense que [REDACTED] a dit l'essentiel. Il y a quelques années, nous avons quelques inquiétudes, notamment sur les données de tolérance étant donné la molécule utilisée. La Commission voulait savoir ce qu'il se passait en termes de tolérance et de respect des bonnes pratiques.

Globalement, je ne vais pas revenir sur l'ensemble des données qu'a exposées [REDACTED]. En ce qui concerne la dose, vous avez vu que les doses optimales de 3 mg ne sont pas respectées à 100 % ; des doses inférieures sont prises simplement parce que si au moment de la phase de titration, on s'aperçoit qu'avec 1,5 mg ou 2 mg/kg du produit on a une évolution de l'hémangiome, il n'y a pas un intérêt majeur à monter à 3. Ce qui est important, c'est qu'il n'y a pas eu de surdosage qui aurait causé d'autres types de problèmes.

Concernant la durée, il faut voir qu'un certain nombre de ces enfants ont une première série de prises et parce qu'on a l'impression d'une amélioration significative on arrête, mais l'hémangiome repart donc on reprend. Ce qui comptait dans la durée, c'est la première prescription jusqu'à la dernière prescription, et on peut avoir des durées de traitement qui peuvent excéder les 6 mois traditionnels.

Cependant, les erreurs de prescription n'ont pas entraîné d'effets secondaires particuliers ce qui est tout de même relativement satisfaisant.

Ce qui est aussi satisfaisant, je pense, c'est le bon respect des indications, c'est-à-dire un risque vital, un risque fonctionnel, un risque spécifique grave, etc., et les anomalies ne sont que dans 5 % à 10 % de l'indication, ce qui ne paraît pas énorme dans cette situation.

Pour ce qui est de la tolérance, pour éviter toute ambiguïté, j'ai été au Conseil scientifique de l'étude SNIIRAM-INSERM comme tout scientifique indépendant, non rémunéré, et je n'ai pas eu accès à des données complémentaires. Cela a été analysé par des services qui ont jugé que je n'avais pas de liens d'intérêt à cause de cela.

Chez les patients qui n'ont aucun antécédent particulier, la tolérance est parfaitement bonne et il n'est pas nécessaire de prendre des précautions spécifiques. Par contre, bien sûr, chez les enfants ayant des antécédents cardiovasculaires, il faut être extrêmement prudent dans la manipulation de ce produit avec des avis complémentaires pour éviter les accidents.

Je pense que par rapport aux demandes de la Commission d'il y a 10 ou 5 ans, je ne sais plus, le laboratoire a répondu assez largement aux questions posées avec des résultats qui me semblent acceptables et le maintien du SMR important et l'ASMR III devraient être actés par la Commission. Je suis prêt à répondre aux questions si vous en avez.

M^{me} le P^r DEGOS.- Les anomalies que l'on constate par rapport au bon usage sont plus apparentes que réelles. Les médecins adaptent un petit peu, mais au bout du compte, les préconisations sont respectées en termes de durée et de quantités de produit prescrites ?

M. le P^r GUILLOT.- J'aurais été inquiet quand les doses avaient été augmentées. Si on donne ce produit à un nourrisson et que l'on voit que l'hémangiome évolue rapidement et qu'il ne reste plus rien, il n'y a pas d'intérêt à augmenter jusqu'aux 3 mg. Ce n'est pas très gênant ; c'est de la logique clinique.

M^{me} le P^r DEGOS.- Ce qui est important, c'est qu'il n'y ait pas de surdosages.

M. le P^r GUILLOT. Nous sommes bien d'accord.

M^{me} le P^r DEGOS.- Y a-t-il d'autres questions ?

Aucune demande d'intervention

Le laboratoire demande le maintien du SMR important et d'une ASMR 3. Nous pourrions peut-être voter pour ou contre le maintien.

Il est procédé au vote par appel nominal.

Pour le maintien de l'avis précédent : 16 voix