



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercrèdi 8 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. PROLASTIN 1000 mg — Examen — Inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Personne ne doit sortir.

██████████, pour la HAS.- C'est une spécialité à base d'alpha-1 antitrypsine humaine. C'est une demande d'inscription dans le traitement adjuvant à long terme de missions souffre d'un déficit en alpha-1 antitrypsine avec des phénotypes précisés dans le libellé de l'AMM, dans les limites d'une obstruction modérée à sévère des voies respiratoires, EMSV 35 et 60 %, et de réévaluation de l'état clinique.

Le laboratoire revendique un SMR faible, pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique, il ne revendique pas d'ISP. Et une place dans la stratégie thérapeutique en tant qu'alternative aux d'alpha-1 antitrypsines disponibles avec une population cible entre 600 et 1 200 patients.

Il y a deux autres spécialités indiquées dans le déficit sévère et documentées en alpha-1 antitrypsine chez l'adulte, Respreeza et Alfalastin. Respreeza et Prolastin sont bio-équivalents.

La Commission avait évalué Alfalastin en 2006 avec attribution d'un SMR faible et pas d'ASMR dans la prise en charge. Elle avait confirmé ces niveaux d'évaluation en mai 2006 dans une réévaluation à la demande du laboratoire, puis en mars 2017 dans une réévaluation à la demande du ministre de la Santé.

La spécialité plus récente, Respreeza, en 2016, avait les mêmes niveaux d'évaluation. Cette demande de Prolastin s'inscrit dans un contexte de ruptures d'approvisionnement et de pénuries apparues en France avec les spécialités disponibles actuellement.

La demande d'inscription de Prolastin repose sur des données cliniques qui ont, pour la plus grande part, été déjà examinées par la Commission dans le cadre de l'évaluation des autres spécialités. Il y a notamment une étude rapide de supériorité, randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo, ayant porté sur 181 patients, qui avaient un déficit alpha-1 antitrypsine, associé à un emphyème avec un VEMS compris entre 35 et 70 % de la valeur théorique. Il fallait comparer Respreeza par rapport au placebo en termes de perte de densité parenchymateuse pulmonaire évaluée par tomodensitométrie après 24 mois de traitement.

L'étude a mis en évidence une différence statistiquement significative avec Respreeza par rapport au placebo. Il n'y a pas de seuil défini de pertinence clinique de la perte de parenchyme pulmonaire.

L'étude avait une phase d'extension sur 24 mois, suggérant un maintien d'efficacité sur la progression de l'emphyème.

Dans le dossier, il y a méta-analyse de cinq études sur plus de 1 500 patients, mettant en évidence une diminution plus lente du VEMS pour les patients traités par alpha-1 antitrypsine par rapport au placebo. La méta-analyse a déjà été évaluée pour Alfalastin.

Il y a une étude qui porte sur des données recoupées de deux études versus placebo, également mettant en évidence une réduction de la protection de l'emphysème chez les patients traités par alpha-1 antitrypsine versus placebo, étude déjà vue pour Alfalastin.

Dans le dossier, il y a beaucoup de références bibliographiques comportant des biais qui ne sont pas utilisables, parce que réalisées à une posologie hors AMM ou hors indication, ou sans groupe contrôle. Il y a également pas mal de références bibliographiques d'études observationnelles prospectives et rétrospectives à partir de données de registre parfois anciennes et non comparatives.

En termes de tolérance, le profil de Prolastin est similaire à ses comparateurs.

J'ai fait appel à M. Serge Kouzan à qui je laisse la parole.

M^{me} DEGOS, Présidente.- À toi, Serge.

M. le D^r KOUZAN.- Ce dossier ne pose pas de problème sur la valorisation, parce que c'est acquis. Je prends trois ou quatre minutes pour rappeler le contexte. L'alpha-1 antitrypsine est une protéine dont le rôle principal au niveau du poumon est de s'opposer à l'élastase, un enzyme sécrété par les polynucléaires neutrophiles, mais elle a des activités anti-inflammatoires. Le gène déficitaire, une mutation, est apparu il y a 20 000 ans en Scandinavie. Il a dû donner un avantage de survie, parce que la réaction inflammatoire au niveau pulmonaire est accrue. Dans l'ère où les gens mourraient de pneumonie, cela donnait un avantage de survie. À l'ère de l'antibiotique et du tabac, cela se traduit chez un emphysème chez les gens qui fument.

La problématique de cette maladie, c'est que c'est un emphysème sévère qui se constitue de manière progressive, sur 20 à 30 ans. Il est extrêmement difficile de mettre en évidence des bénéfices cliniquement pertinents dans la mesure où le traitement doit durer plusieurs années chez une population qui est relativement rare.

Le développement pharmaceutique a toujours buté dessus.

Les trois alpha antitrypsines sur le marché font un genre de ping-pong depuis 1987. Une fait une étude et une autre en refait une autre. L'alpha antitrypsine que l'on regarde, c'est celle qui a eu en 87 la première AMM aux États-Unis, basée sur une étude pharmacocynétique, qui montrait qu'en perfusant telle dose à telle fréquence, nous arrivons à avoir tel taux plasmatique.

Puis, au niveau européen, la CT a donné en 2006 une valorisation SMR faible et ASMR V. Entre 95 et 2005, il y avait un traitement disponible, un médicament fabriqué par l'Agence du sang sous forme d'une ATU qui a duré une dizaine d'années.

La problématique, c'est comment montrer un avantage clinique ? La réponse, pour le moment, c'est : on ne sait pas, dans les études stricto sensu, mais l'étude qui a été significative est sur un critère de substitution qui est un critère scanographique qui a montré, en 2016, le fait que la perfusion d'une alpha antitrypsine, mais pas celle-là, une autre, diminue la vitesse d'apparition de l'emphysème concernant une évaluation scanographique.

Les évaluations sur la morbidité et la mortalité ne viennent que sur des études poolées montrant qu'il y a quand même un avantage de survie, mais sur le plan réglementaire, ce n'est pas admissible.

Le dossier, c'est juste une compilation d'études. Il n'amène rien de plus que ce que vous aviez vu la dernière fois, en mars 2017, sur cette étude scanographique.

Je ne sais pas si je dois ajouter autre chose. C'est un SMR qui s'aligne sur les autres. Ce sont trois alpha antitrypsines qui ont chacune un bout d'étude par-ci et par-là.

Très probablement et certainement, il y a un avantage à donner ce traitement qui coûte très cher, chez des gens fumeurs qui ont arrêté de fumer, qui ont un emphysème majeur.

M^{me} DEGOS, Présidente.- On ne va pas s'occuper du problème économique. Le laboratoire demande un SMR faible et une ASMR V alignée sur les deux autres. Il y a un problème de mise à disposition du médicament qui n'est pas complètement actuellement disponible en France. Il faut passer au vote sans trop de difficulté.

M. le P^r GUILLOT.- C'est bizarre. Ce sont des études faites versus placebo et c'est V versus placebo. Cela n'apporte rien. Soit on ne garde pas les produits ou il y en a un qui a IV et les autres s'alignent. Mais nous allons rester classiques et voter V.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Tout le monde peut voter. Nous y allons.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR faible : 17 voix

ASMR V : 4 voix

Nous pouvons adopter sur table.