



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 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. DYSPOORT – Extension d’indication

M. le P^r CLANET.- Jean-Christophe Mercier est rapporteur de ce dossier de toxine botulique. Il faut couper les micros. Il y a de l'écho.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

[REDACTED], pour la HAS.- Bonsoir, c'est une demande d'inscription aux collectivités des spécialités DYSPOORT, toxine botulinique A.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous entendons très mal.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est une demande d'inscription aux collectivités pour l'extension d'indication : « Traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs chez l'enfant âgé de 2 à 12 ans. »

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ce n'est pas possible. On ne t'entend pas du tout. Tu as un micro ou un casque ?

[REDACTED], pour la HAS.- Est-ce que cela va mieux ?

M. le P^r CLANET.- C'est inaudible.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je ne sais pas si nous pouvons prendre le relais et tu intervies si nous disons des choses qui ne sont pas cohérentes.

Désolée, **[REDACTED]**, mais c'est inaudible.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- C'est une demande d'extension d'indication de DYSPOORT aux collectivités dans l'indication traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs chez l'enfant âgé de 2 à 12 ans. Ce traitement a déjà l'AMM dans le traitement symptomatique de la spasticité des membres supérieurs et inférieurs chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 12 ans ainsi que dans le traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant à partir de l'âge de 2 ans.

Nous ajoutons les membres supérieurs chez l'enfant de plus de 2 à 12 ans.

En termes de données, le laboratoire a déposé une étude de phase III. C'est une étude effet dose, randomisée en double aveugle, chez les patients de 2 à 17 ans atteints de paralysie cérébrale.

Le critère principal d'évaluation était la réduction du tonus musculaire au niveau du PTMG défini par la variation du score à l'échelle d'Ashworth modifiée à la semaine 6 de traitement. Les variations des scores moyens MAS entre l'inclusion des patients et la semaine 6 ont différé entre les groupes 8 U/kg et 16 U/kg ainsi qu'avec le groupe 2 U/kg. Ces résultats étaient cohérents avec

les résultats des scores à l'échelle de Tardieu évaluant la spasticité au niveau des fléchisseurs du coude et du poignet du membre étudié.

Il y avait également des résultats à la 16^e semaine qui étaient du même ordre. Le pourcentage de patients qui ont arrêté les injections de toxine après la deuxième injection (S16) était important, de l'ordre de 50 %.

Il y avait des données de qualité de vie exploratoires. Nous ne pouvons pas en tirer de conclusion formelle.

██████████, pour la HAS.- Même pour les scores des échelles fonctionnelles. Le BOTOX comparateur pertinent est indiqué dans les mêmes situations cliniques et il a un SMR important et une ASMR IV chez l'adulte et l'enfant de plus de deux ans dans ces indications.

M^{me} DEGOS, Présidente.- ██████████, quand vous parlez, c'est très difficile. Est-ce que vous pouvez parler très lentement ?

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Elle parlait du comparateur, BOTOX qui a eu un SMR important et une ASMR IV.

Nous pouvons laisser la parole aux référents.

██████████, pour la HAS.- Jean-Christophe Mercier.

M. Le P^r MERCIER.- Je m'excuse puisqu'on m'a rappelé le dossier hier. J'ai fait le rapport hier soir et vous ne l'avez reçu que ce matin.

Il y a plusieurs points.

Tout d'abord, il faut replacer le contexte de la paralysie cérébrale, qui est la conséquence à vie d'une dysfonction neurologique longtemps attribuée à une souffrance périnatale. On a mis une très forte pression sur les accoucheurs pour éviter autant que faire se peut les souffrances fœtales lors de l'accouchement. En réalité, cette paralysie cérébrale est souvent favorisée par la grande prématurité ou les anomalies de développement anténatal. Nous avons pu progressivement dédouaner les accoucheurs de toutes les causes et anomalies.

Selon les données européennes, la fréquence d'une paralysie cérébrale serait de 2 pour 1000 naissances et 70 fois plus élevée chez les prématurés, ce qui souligne le problème de l'anomalie du développement cérébral.

Au fil du temps, la plupart de ces enfants avec paralysie cérébrale développent une spasticité importante responsable de raideurs articulaires, d'une luxation des hanches qui empêche la marche ou de déformations rachidiennes à type de scoliose responsables d'insuffisance respiratoire restrictive. Nombre de ces enfants échouaient à Garches avec trachéotomie et ventilation. Cela prouve que la prise en charge constante au cours de la vie des conséquences de cette paralysie cérébrale est importante.

Le traitement de la spasticité inclue la kinésithérapie quotidienne, des médicaments myorelaxants, des attelles ou des plâtres, des interventions orthopédiques correctrices et l'utilisation de la toxine botulique en plus qui se fait injections intramusculaires dans les différents muscles spastiques. Tout ceci doit être géré par des équipes multidisciplinaires spécialisées dans des centres dont les difficultés d'accès selon les régions sont variables. Il faut insister sur le problème difficile de la transition enfant/adulte que le service de pédiatrie spécialisé rencontre.

L'efficacité de la toxine botulique a été reprise récemment par une Cochrane Database Systematic Review, qui montre que les choses sont compliquées à évaluer. Il y a 31 essais randomisés ayant inclus 1508 enfants ambulatoires et âgés de 3 à 7 ans. 14 études comparaient la toxine botulique à la kinésithérapie usuelle (14 études), 12 études à un placebo, 4 études à des places successifs et une étude à des orthèses. Cela montre que les choses ne sont pas simples à évaluer.

Il convient de dire ce qu'avait peut-être dit [REDACTED], mais que nous avons mal entendu. Le comparateur est BOTOX auquel la Commission a attribué le 13 janvier 2010 un SMR important et une ASMR mineure de niveau IV, pour le traitement de la spasticité des membres supérieurs et inférieurs chez les enfants de deux ans et plus.

DYSFORT avait été évalué par la CT en date du 6 septembre 2006 pour le traitement du pied en équin lié à une spasticité et du 7 novembre 2012 pour le traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs et avait conclu à un SMR important et une ASMR V par rapport à BOTOX. Donc BOTOX a une ASMR IV par rapport à un traitement standard alors que DYSFORT est classé en ASMR V par rapport à Botox.

Enfin, la prise en charge de DYSFORT n'est effective qu'aux Pays-Bas en Europe et seulement en cours dans tous les autres pays européens. Aussi, la question qui se pose est la suivante : BOTOX et DYSFORT sont-ils deux médicaments différents ou deux spécialités identiques du même médicament générique. La puissance d'action de cette toxine botulique est exprimée en « Unités » ou « U » qui diffère d'un produit à un autre. La puissance de ces médicaments de toxine botulique n'est peut-être pas la même. Je n'ai pas d'élément pour répondre à la question.

Peut-être que Michel Canet m'aidera.

Il est versé au dossier une étude de supériorité de phase III multicentrique contrôlée randomisée en double aveugle, en groupes parallèles, comparant deux posologies (8 U/kg et 16 U/kg) de DYSFORT à une posologie standard de 2 U/kg. Il n'y a pas de comparaison par rapport à un placebo. Cette étude a été menée dans 33 centres dans 8 pays entre avril 2014 et septembre 2018. A ma connaissance, elle n'est pas publiée.

Pour résumer l'étude, dans l'ensemble, la toxine botulique de type A contribue à réduire les conséquences musculosquelettiques de la spasticité secondaire à une paralysie cérébrale séquellaire de la prématurité et/ou d'une souffrance fœtale aiguë.

La toxine botulique doit être associée à une prise en charge multidisciplinaire associant kinésithérapie, réhabilitation fonctionnelle, aide orthopédique menée au mieux dans un centre spécialisé.

Si la méta-analyse la plus récente publiée par la Cochrane en 2019 conclut à un effet réel, il serait mineur à court et à moyen terme. Les conclusions d'un essai multicentrique en groupes parallèles en double insu sont que DYSPORT aux posologies de 8 et de 16 U/kg améliore significativement divers paramètres fonctionnels (je ne vais pas compliquer les choses entre scores MAS, PGA, SAS, de Tardieu, etc.). Cela permet apparemment d'être plus efficaces en termes d'efficacité, mais surtout d'allonger l'efficacité apparente du traitement de 16 semaines à environ 24 semaines ou plus, ce qui permet de réduire le nombre d'injections musculaires nécessaires de environ trois à quatre fois par an à seulement deux fois par an au prix d'une tolérance similaire.

La conclusion est qu'il est logique d'aligner DYSPORT sur les conclusions antérieures de la Commission de la Transparence, c'est-à-dire SMR important et ASMR I par rapport à BOTOX qui avait une ASMR IV en 2012. Les éléments que nous avons en plus nous permettent de conclure qu'a priori, les posologies supérieures sont plus efficaces que la posologie standard, permettant surtout, ce qui est un point important, d'espacer les injections de toutes les 16 semaines à toutes les 24 à 28 semaines, ce qui peut être un appoint supplémentaire.

Voilà la conclusion que je peux vous apporter à ce dossier.

Je suis ouvert à toutes vos questions.

M. le P^r CLANET. - Brièvement, puisque tu n'as interrogé sur le sujet, il faut bien souligner que le traitement par la toxine botulique est un traitement réversible. L'effet antispastique disparaît avec le temps. Il faut y revenir.

Deuxièmement, je n'ai pas l'expérience de DYSPORT ou BOTOX, mais quand j'étais chef de pôle, que je m'occupais de cela et que cela coûtait cher, les spécialistes disaient que, quand ils changeaient de BOTOX à DYSPORT et de DYSPORT à BOTOX, ils avaient une réévaluation de la posologie en unités internationales pour chaque patient et que par conséquent, ils n'étaient pas tout à fait identiques en termes d'équivalence.

Troisièmement, la toxine botulique, qu'est-ce que cela permet par rapport au médicament ? Cela permet de personnaliser le traitement et d'injecter certains muscles. Suivant que soit on est dans des positions vicieuses, soit que la spasticité soit présente puisque nous avons un objectif fonctionnel d'amélioration de la fonction, cela permet de bien personnaliser, de bien préciser l'endroit, les muscles à injecter. Mais cela ne se conçoit que s'il y a derrière une kinésithérapie qui est associée à l'objectif fixé dans la prise en charge de la spasticité chez un individu donné.

Cela paraît important. Dans ce contexte, la toxine botulique est efficace chez l'adulte. Je ne connais pas ou très peu chez l'enfant, mais j'ai l'impression que cela se situe dans la même optique et dans la même orientation.

À mon avis, SMR important et ASMR V par rapport à BOTOX avec le dossier tel qu'il est, c'est justifié.

M. Le P^r MERCIER.- Très bien.

Je voulais attirer l'attention sur le remarquable document du NICE, mais qui est assez long, puisqu'il fait 302 pages, qui insiste bien sur la prise en compte de tous paramètres autour de l'enfant pour prévenir ou repousser le plus possible les anomalies de rétraction musculosquelettique et des anomalies squelettiques qui inévitablement surviennent chez ces enfants avec scoliose, luxation de hanche, etc. C'est un travail au quotidien et multidisciplinaire qui utilise plusieurs facettes dont le BOTOX n'est qu'un traitement que l'on peut personnaliser.

Il est clair que ce qu'apporte la firme, c'est qu'une posologie plus élevée sera capable d'espacer les injections groupe musculaire par groupe musculaire, ce qui est peut-être un plus.

M. le P^r CLANET.- Si nous voulons garder le quorum, il faut des questions et des réponses courtes.

Il y a des questions de Patrick, Serge et Hugues. Nous prenons les trois questions et nous voterons.

M. le P^r NIAUDET.- On dit aligner sur BOTOX. BOTOX avait une ASMR IV d'après ce que j'ai compris, entendu. Pourquoi mettre un ASMR V dans la mesure où on veut l'aligner et qu'il y a un avantage en espaçant les injections ?

M. le P^r CLANET.- C'est ASMR V par rapport à BOTOX. C'est par comparaison.

M. Le P^r MERCIER.- C'est par rapport au traitement de kinésithérapie.

Par contre, BOTOX et DYSPORT doivent être au même niveau. C'est un problème de comparateur.

M. le P^r CLANET.- Quand on met ASMR V par rapport à BOTOX, c'est comme mettre une ASMR IV par rapport à la kinésithérapie.

M. le P^r NIAUDET.- Je ne comprends pas. On le dévalue par rapport à BOTOX.

M. le P^r CLANET.- Non, on dit qu'il est au même niveau. Si on dit qu'il a une ASMR IV par rapport à BOTOX, on dit qu'il est meilleur que BOTOX. On le met sur le même niveau que BOTOX.

M. le P^r KOUZAN.- Est-ce que la demande porte sur l'extension aux membres supérieurs et inférieurs ou si c'était juste l'allongement d'intervalle ?

M. le P^r CLANET.- Membres inférieurs, il l'a déjà. C'est uniquement les membres supérieurs.

M. Le P^r MERCIER.- Différents scores sur lesquels je n'ai pas voulu insister, parce que c'est compliqué, ont essayé d'évaluer les différents paramètres au niveau des membres supérieurs, au niveau des membres inférieurs, au niveau de la flexion de la hanche, etc.

M. le Dr BLONDON.- Je voulais m'assurer rapidement que les scores que nous ne connaissons pas, spécialisés (Tardieu, etc.), ont une pertinence clinique. Cela semble être le cas, mais je voulais le confirmer.

M. le Dr CLANET.- Oui, ce sont les scores utilisés habituellement dans l'évaluation de la spasticité. Tardieu, c'est pour les enfants.

Françoise, tu reprends la main pour le vote. ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous passons au vote.

La firme demande un SMR important et une ASMR V dans la prise en charge.

M. le Dr CLANET.- Par rapport à BOTOX.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous passons au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : 15 voix

ASMR V : 15 voix

Êtes-vous d'accord pour une adoption sur table ? Pas d'objection ?

(Il n'y en a pas).