



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 septembre 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. PROLIA 60 mg – Audition - Renouvellement d'inscription

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons le quorum.

(Les représentants d'Amgen rejoignent la visioconférence)

M. le P^r CLANET.- Nous accueillons le laboratoire Amgen qui vient pour Prolia. Je vais vous demander de vous présenter. Puis, le chef de projet [REDACTED] nous rappellera le contenu de l'évaluation. Puis, nous vous donnerons un quart d'heure pour votre présentation. Enfin, nous pourrions discuter avant de délibérer.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Je vous informe que tous les membres de cette commission siègent sans lien sur le dossier.

M^{me} SCHMITT (Amgen).- Bonjour. Je suis Véronique Schmitt, directrice accès au marché d'Amgen.

M. SCHOEN (Amgen).- Paul Schoen, directeur accès au marché et affaires publiques.

M. le D^r RÉGLIER (Amgen).- Je suis directeur médecine générale chez Amgen.

M^{me} le P^r BRIOT, pour Amgen.- Je suis le professeur Karine Briot, rhumatologue à Cochin.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous voyez le laboratoire Amgen dans le cadre de l'examen du 22 juillet dernier de Prolia, à base de dénosumab, dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fracture.

Ce nouvel examen fait suite à la disponibilité des résultats définitifs de l'étude post-inscription pilote demandée par la Commission lors de l'évaluation initiale en 2011.

Suite à l'analyse de ces résultats, vous concluez que le SMR restait important dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fracture uniquement en deuxième intention, en relais d'un traitement par biphosphonate, et que le SMR était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.

Vous avez considéré que Prolia n'apportait pas d'Amélioration du Service Médical Rendu dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fracture, en deuxième intention, en relais d'un traitement par biphosphonate, et conclu que les données de l'étude post-inscription pilote n'étaient pas en mesure de changer la place de Prolia dans la stratégie thérapeutique, à savoir en 2^e intention en relais d'un traitement par biphosphonate.

Vous aviez émis des recommandations particulières inhérentes à la prise en charge. Je cite : « Dans la mesure de l'étude post-inscription pilote menée à la demande de la Commission a mis en évidence le mésusage important, l'utilisation non conforme à l'AMM et/ou aux

recommandations de la Commission dans environ 25 % des cas. » Vous avez proposé que la prescription initiale soit réservée aux médecins spécialistes dans la prise en charge de l'ostéoporose, rhumatologues, gynécologues, gériatres et internistes. Vous avez recommandé que soit accordé à ces spécialités le statut de médicament d'exception.

M. le P^r CLANET.- Nous vous écoutons. Pour faciliter les choses, il serait préférable que nous présentions les slides. Ce sera plus simple, si vous n'y voyez pas d'inconvénient. Nous y allons. Vous avez un quart d'heure si vous voulez nous permettre de discuter un peu.

M^{me} SCHMITT (Amgen).- Je commence.

M. le P^r CLANET.- Nous avons les slides.

M^{me} SCHMITT (Amgen).- Bonjour à tous. L'objet de l'audition n'est pas de discuter du niveau d'ASMR, de SMR ou de la place dans la stratégie thérapeutique, mais de parler des deux recommandations faites par la CT. Nous souhaiterions que ces deux recommandations soient levées, c'est-à-dire la restriction de la prescription initiale de Prolia aux médecins spécialistes dans la prise en charge de l'ostéoporose et le fait de placer la spécialité Prolia sous statut de médicament d'exception.

Avant d'entrer dans le vif du sujet et de revenir sur les données de l'étude pilote, je souhaitais revenir avec vous sur des éléments de contexte. Le libellé d'AMM de Prolia est assez large. Le périmètre de remboursement de Prolia en France, discuté et validé par la Commission de la Transparence dans son avis du 14 décembre 2011, est le suivant. Il est important d'avoir cela en tête. C'est le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture en deuxième intention et en relais des biphosphonates.

Cette diapositive vise à faire le point suite à l'utilisation de Prolia depuis sa mise à disposition et sa commercialisation, il y a sept ans, suite à la publication du prix au JO le 27 septembre 2013. Nous constatons que l'utilisation de Prolia est limitée et stabilisée. J'attire votre attention sur quelques chiffres et sur l'utilisation limitée. La population cible de Prolia définie dans l'avis de la Transparence est de 700 000 patientes. Sur celles-ci, 11,5 % sont traitées par Prolia, soit un peu plus d'une patiente sur 10.

Si nous regardons la courbe sur cette diapositive, nous remarquons également que, depuis trois ans, l'utilisation et la prescription de Prolia sont stabilisées.

Enfin, je souhaitais faire avec vous un rappel chronologique de la demande d'étude post-inscription. La demande initiale venait de la HAS dans l'avis de la Transparence du 14 décembre 2011. Cette demande a été reprise par le CEPS, suite aux négociations entre le CEPS et Amgen et notifiée dans l'avenant signé entre les deux partis le 17 juillet, suivi d'une publication au JO le 27 septembre 2013. Dans la foulée, le comité scientifique a été constitué et validé par la HAS. En octobre 2014, le protocole qui s'en est suivi a été validé par la HAS.

Je passe la parole au docteur Jean-Christophe Réglier pour un point sur l'étude pilote.

M. le D^r RÉGLIER (Amgen).- Pour mémoire, l'objectif principal de l'étude pilote était d'évaluer la persistance du traitement par dénosumab à 12 mois chez les femmes ostéoporotiques post-ménopausiques, en objectif secondaire, la persistance à 24 mois et les caractéristiques des femmes qui avaient une ostéoporose post-ménopausique, et décrire l'utilisation de dénosumab en pratique clinique courante, en vie réelle sur 30 mois avec un suivi en termes de tolérance et l'incidence des fractures qui pouvaient survenir.

Le schéma de cette étude était complètement adapté à cet objectif de persistance. C'était une étude multicentrique, observationnelle, conduite chez les patients avec une ostéoporose post-ménopausique. C'est de la vraie vie. Nous sommes sur la première vague de 500 patientes, recrutées en juin 2015 et février 2016, suivies durant 30 mois.

Quand on regarde les résultats, d'abord, en termes de persistance, le critère principal et secondaire, ils sont bons. C'est très bon par rapport à ce que nous connaissons avec les biphosphonates. Nous avons des taux à 12 et 24 mois de 86 et 72 %.

Pour le profil de tolérance de Prolia, 5,6 % des patientes ayant eu un arrêt définitif de traitement. 1,5 % d'arrêt temporaire. Pas de fracture fémorale atypique. Une patiente a eu une ostéonécrose de la mâchoire, non liée au traitement, et pas de fracture vertébrale multiple à l'arrêt.

Les bons résultats de l'étude pilote sont repris dans la conclusion du projet d'avis de la CT qui estime que les résultats de l'étude post-inscription concernant l'utilisation de Prolia en vie réelle ne sont pas de nature à modifier les conclusions de son avis précédent du 25 juillet 2018.

Je vais donner la parole au professeur Karine Briot. Il nous est paru important, comme elle connaît bien l'étude pilote en tant que membre du comité scientifique, qu'elle puisse apporter un éclairage sur la population de l'étude et le parcours de soins de la patiente ostéoporotique.

M^{me} le P^r BRIOT, pour Amgen. Je suis professeur de rhumatologie à Cochin. J'ai pas mal d'expertise dans la prise en charge de l'ostéoporose et les parcours de soin. On vous avait envoyé mes liens d'intérêt, notamment le fait de participer au conseil scientifique de l'étude pilote.

Je ne reviens pas sur le résultat de l'étude, qui montre un bon niveau de persistance, mais sur les caractéristiques des patientes, même si ce n'était pas l'objectif principal de l'étude. La vague 1, c'est 478 patientes définies comme étant un risque élevé de fracture selon la Commission, on en avait 387 qui avaient été traitées par biphosphonate ou avaient une contre-indication au biphosphonate. Nous retombons sur 360 patientes, 75,3 %. Si nous allons voir les patientes non à risque élevé de fracture selon les critères repris par l'avis de la CT, il y a 80 patientes et 78 de ces 80 patientes ont été traitées par bisphosphonate ou présentent une contre-indication au bisphosphonate. À première vue, le mauvais usage du Prolia hors conditions de remboursement concerne près de 25 % des patientes.

La définition du non à risque élevé de fracture implique certains critères, mais pas tous. Il y a d'autres facteurs de risque de fracture, qui sont mentionnés par des recommandations, par des sociétés savantes et la HAS. Ce sont des facteurs de risque de fracture, des maladies ou des

pathologies qui augmentent le risque de fragilité. Puis, il faut bien voir que nous sommes en situation de deuxième intention, soit de relais, de rotation ou d'échec. Dans pilote, les patients avaient un traitement depuis trois ans par biphosphonate et une histoire de traitement l'ostéoporose depuis 7 ans. Le dénosumab était une nouvelle ligne chez les patients avec un échec antérieur au biphosphonate.

L'autre élément important, nous savons dans de nombreuses études prospectives le fait d'être traité par biphosphonate est souvent considéré comme un facteur de risque de fracture, témoignant d'une sévérité de la population, et donc d'un risque élevé de fracture. Si nous recalculons la population avec un bon usage, nous sommes à 91,6 %.

L'autre élément important, c'est la discussion, selon les spécialités du médecin. Les deux étaient rhumatologues et médecins généralistes. Si nous regardons le taux de persistance à 12 mois, il est comparable entre les rhumatologues et les médecins généralistes. À 24 mois, il y a un plus haut niveau de persistance chez les généralistes que les rhumatologues même si cela ne ressort pas sur le plan statistique.

Les généralistes font eux-mêmes l'injection, plus que les rhumatologues. Le profil de tolérance des patients inclus par les rhumatologues ou les généralistes est similaire.

Sur les caractéristiques de la population de l'étude, le risque élevé de fracture est préalablement traité par bisphosphonate et les 91,6 %, la répartition entre les rhumatologues et les généralistes est la même. Si l'on s'intéresse aux 80 patientes non à risque élevé de fracture selon les recommandations de l'avis de la CT, la proportion, c'est 34 patientes chez les rhumatologues et 46 patientes dans le groupe traité par les généralistes. C'est assez équilibré.

La prise en charge faite par les rhumatologues ou les généralistes aboutit à une persistance et une tolérance comparable.

Je finis par le parcours de soin de l'ostéoporose. Il faut la replacer dans le contexte. Les fractures, c'est un problème de santé publique. Il y a pas mal d'incitations gouvernementales à améliorer le parcours de soins, notamment Ma santé 2022, qui insiste sur la nécessité d'un parcours de soins, au sein duquel de nombreux spécialistes ont leur place. Les rhumatologues et les généralistes, qui sont aussi des acteurs clés dans ce parcours pour l'initiation, le suivi, l'éducation.

Pour une maladie chronique chez des patients nombreux, car on note 380 000 fractures par an en France. Il y a des incitations pour placer les généralistes au sein du parcours de soins, des initiatives des ARS. Les sociétés savantes, avec la Société française de rhumatologie, le GRIO, l'AFELAR, ont rédigé une feuille de route pour l'IOF, avec des recommandations pour améliorer la prise en charge de l'ostéoporose. On insiste sur la place du médecin généraliste en prévention primaire et secondaire dans l'initiation des traitements et le suivi.

M^{me} SCHMITT (Amgen). - La démonstration du professeur Karine Briot montre le rôle et la responsabilité des médecins généralistes dans le parcours de soins et dans la qualité des patientes

ostéoporotiques. C'est pourquoi nous sollicitons le maintien de la prescription initiale de la spécialité Prolia aux médecins généralistes.

Le second point concerne l'utilisation de Prolia, que nous jugeons raisonnée. Je remets l'accent sur le chiffre. 11,5 % des patientes éligibles sont traitées par Prolia.

Je souhaitais mettre en exergue le coût du traitement journalier de Prolia, inférieur à 1 euro. On ne peut pas dire que c'est un traitement coûteux. C'est un des critères de définition du statut de médicament d'exception.

C'est pourquoi nous pensons que Prolia ne peut pas être éligible à être inscrit sur cette liste. C'est le sujet de discussion que nous souhaitons avoir avec vous pour lever les deux recommandations. Merci de votre écoute. Nous sommes ouverts à vos questions.

M. le P^r CLANET.- Merci de la présentation. Nous sommes convaincus que Prolia est un médicament utile, réservé aux patients en deuxième ligne, comme vous l'avez souligné. Nous avons été un peu touchés par le fait qu'il y avait dans les dossiers que nous avons eus à notre disposition un mésusage par rapport aux recommandations de la commission de la Transparence. Dans cette réflexion que nous avons eue, cela nous a amenés à penser que la prescription en deuxième ligne, qui permet également de faire une réévaluation du patient, de pouvoir éventuellement s'assurer qu'il ne s'agit pas d'un autre sujet, d'une ostéoporose secondaire, de remettre à plat et de voir le patient par un spécialiste, pouvait être un élément intéressant et important pour le patient. C'est ce qui nous a amenés à réfléchir de la sorte.

Je demande à mes collègues s'il y a des interventions ou des questions à poser sur le sujet. Nous considérons que Prolia reste un médicament utile pour les patients.

Il y avait des commentaires sur la vraie vie. Je ne sais pas si François ou Catherine veulent faire des commentaires. Et il y a une question de Bernard.

M^{me} SIMONIN.- Quand un patient entre dans un essai clinique, c'est un peu du don de soi pour les autres. Je partage le commentaire de François Gueyffier sur le tchat. Il faut considérer que les personnes se sacrifient avec un espoir, bien sûr, mais derrière, ce n'est pas forcément couronné de succès, ils savent ce qu'ils font.

M. le P^r CLANET.- Le terme de « vraie vie » soulève ces commentaires.

M. le P^r GUILLOT.- Sur la diapositive 10-11, je ne comprends pas bien l'interprétation. Nous sommes d'accord sur le fait que l'indication au remboursement, c'est de la deuxième ligne et ce sont des patientes à risque élevé de fracture.

Dans le petit schéma présenté, sur le total des patientes, celles qui sont à risque élevé de fracture, il y en a 75,3 plus 5,6, mais elles n'ont pas eu de biphosphonate avant. Vous ajoutez 16,3 % de patientes non à risque élevé de fracture.

Cela veut donc bien dire que le mésusage est de 25 %, soit des patientes qui ont eu le Prolia sans risque élevé de fracture, ou à risque élevé de fracture sans biphosphonate. Il n'y a que 75 % de patientes dans l'indication du remboursement, et non pas 91,6 %. Ou alors je n'ai pas compris le schéma, ce qui est possible.

M^{me} le P^r BRIOT, pour Amgen.- Vous avez cerné les 16,3 % rajoutés. Comme nous sommes en deuxième ligne, l'habitude des médecins, quelle que soit la spécialité, dans les éléments de décision, il y a d'autres éléments, dont la réponse au traitement. Elle n'entre pas dans les critères repris et l'avis de la Commission de la Transparence. Ce sont des critères de première ligne. Les médecins étaient en deuxième ligne. Ils avaient des recommandations pour décider de faire un relais, une rotation, un échec.

Ces médecins étaient interrogés notamment quand ils étaient hors traitement par biphosphonate antérieur. Il y avait une explication de contre-indication ou s'il y avait eu traitement par biphosphonate qui n'entraînait pas dans les critères du moins trois ou d'autres facteurs de risque, il y avait d'autres facteurs de risque ou le patient était à moins de 8, mais avait une perte osseuse. Il y avait d'autres éléments de décision justifiant la bonne indication médicale du Prolia.

L'idée, c'est que les critères de remboursement s'appliquent plutôt à la première ligne. En échec ou intolérance, nous tenons compte de ce qui s'est passé pendant le traitement antérieur par biphosphonate. Un patient avec perte osseuse, même s'il n'atteint pas le seuil des moins 3, il n'est pas logique de poursuivre la même classe thérapeutique. Il y a une autre option thérapeutique, le dénosumab.

L'idée était de rediscuter ce groupe qui est, il est vrai, non à risque de fracture, mais dans une forte proportion, car 78 sur 80 avaient un traitement à biphosphonate. Ce n'est pas au hasard. On ne traite pas par biphosphonate que des patientes qui ne sont pas à risque. L'idée, c'est qu'il y avait quelque chose derrière. Ce sont de bonnes indications au Prolia. C'est un bon usage.

Je suis d'accord, ce n'est pas en accord avec l'avis de la Commission de la Transparence de 2011, mais c'est important. Aujourd'hui, la situation de la deuxième ligne, vous avez insisté, c'est bien d'être réévalué en deuxième ligne et de savoir s'il y a une indication à traiter. La liste des facteurs de risque repris dans l'avis de la Commission de la Transparence, ce n'est pas assez exhaustif pour bien décider.

Je ne sais pas si je suis claire. Le re-calcule rajoute que les 16,3 %, la population non à risque élevé de fracture, et qui était sous biphosphonate, ou une contre-indication au biphosphonate. Dans les facteurs de risque d'avoir une fracture en prospectif, le fait d'être traité par biphosphonate est un facteur de risque qui ressort. C'est idiot, car c'est normal, car plus sévère. Cela fait ajouter les 16,3 % aux 75,3 %.

[REDACTED], pour la HAS.- J'ai deux questions qui font écho à vos propos. Comment affirmer que ces 16,3 % avec traitement antérieur par biphosphonate ou contre-indication étaient bien à risque élevé de fracture ? Comment vérifier, si vous avez pu, que l'instauration des biphosphonates était faite sur le risque de fracture ?

Sur le chiffre de pourcentage de conformité aux recommandations de la Commission, dans vos slides, c'est 75,4 %, comme dans l'avis, mais ce n'est pas ce chiffre retenu dans les observations écrites. Vous avez parlé de 77,1 %. Pouvez-vous clarifier ?

M^{me} le P^r BRIOT, pour Amgen.- Vous demandez si l'on a vérifié que les patients avaient une bonne indication initiale au biphosphonate ?

██████████, pour la HAS.- Si j'ai bien compris, vous considérez que le fait d'avoir été traité par biphosphonate est un risque élevé de fracture.

M^{me} le P^r BRIOT, pour Amgen.- Nous n'avons pas vérifié l'ensemble de l'histoire de l'ostéoporose. Ce n'était pas l'objectif. Mais comme les patientes reçoivent le traitement depuis trois ans, on peut penser que les traitements étaient bien indiqués.

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- Je souhaite une précision sur la diapositive 13 sur 14. Le laboratoire évoque le rapport charge et produit de 2020, en fait c'est ce qui me semble un raccourci, en disant que la CNAM rappelle que l'ostéoporose est un problème de santé publique comme l'insuffisance cardiaque, rénale ou le diabète. C'est un raccourci. Le rapport est un exemple de travaux pilotes qui vont être menés pour améliorer le parcours dans l'ostéoporose, mais c'est aussi pour améliorer l'identification des patients sans diagnostic que pour les traitements.

C'est un travail pilote. Vous estimez que c'est un problème de santé publique, mais c'est parce qu'un autre travail pilote concerne l'insuffisance cardiaque. Ce sont des travaux pilotes pour être relayés dans trois régions de France. Cela ne concerne pas forcément Prolia, mais surtout l'identification de l'ostéoporose à la suite des hospitalisations en chirurgie orthopédique.

██████████, pour la HAS.- Je reviens sur le risque élevé de fracture et sur les recommandations de la SFR actualisées en 2019 et sur la décision d'instauration du traitement qui sont principalement drivées par le T score et les antécédents de fracture. Cela correspond à des critères élevés de fracture qui ont été définis par la Commission. Il devrait y avoir une concordance entre les patients à risque élevé de fracture dans l'EPI correspondant à 75,4 % des patientes et ceux en fonction du risque de fracture par rapport aux recommandations dont vous dites qu'il est de 91,6 %.

M^{me} le P^r BRIOT, pour Amgen.- Quand on regarde les recommandations des sociétés savantes, dont SFR, qui date de 2018, si on regarde en deuxième ligne, les indications à poursuivre, cela va au-delà de l'incidence de fracture et du T score, il y a de nouveaux facteurs de risque, la perte osseuse, la cible du T score. C'est plus large et pas uniquement basé sur l'antécédent de fracture et le T score, qui sont des éléments pour la décision initiale du premier traitement.

Dans le deuxième traitement, il faut aller dans la rotation des traitements et il y a une liste de critères dont la perte osseuse est la cible d'un T score qui peut passer au-dessus de moins de cinq. Malgré trois ans de biphosphonate, si une patiente veut suivre et avoir l'objectif de monter la densité osseuse, elle peut changer de classe thérapeutique.

Il faut distinguer les critères d'initiation du premier traitement des critères de discussion de la deuxième ligne. Ce ne sont pas les mêmes facteurs de risque. Tous ne sont pas listés dans la liste des critères pris dans l'avis de la Commission de la Transparence qui datait de 2011, antérieur aux recommandations.

M. le P^r DUFOUR.- Dans les recommandations, 75 à 77 % des patientes répondent aux recommandations. 25 % sont en dehors. La prescription émane de qui ? Des rhumatologues, des médecins généralistes, d'une autre spécialité ?

M^{me} le P^r BRIOT, pour Amgen.- J'ai présenté les résultats pour les 80, qui sont le groupe non à risque élevé de fracture. La répartition, c'est 34 patients par les rhumatologues et 46 par les médecins généralistes. 78 avaient eu un traitement antérieur par biphosphonate, qui n'étaient pas à risque élevé de fracture défini par l'avis de la Commission de la Transparence. Il n'y avait pas de gériatre. C'était que les généralistes et les rhumatologues. On ne connaît pas la pratique des autres spécialités.

M. le P^r CLANET.- Il n'y a plus d'intervention. Merci de votre présentation. Nous allons délibérer sur votre demande. Merci de la présentation et bonne soirée.

(Les représentants d'Amgen quittent la séance.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous êtes entre vous.

M. le P^r CLANET.- Aymeric n'est pas là aujourd'hui, mais il a envoyé un document hier. Il disait plusieurs choses. Je vais essayer de le résumer. Le statut d'exception est discutable surtout pour les médicaments en URE et cela ajoute de la paperasse. Il est pour ne pas retenir le statut d'exception. Il dit qu'il reste un usage non conforme aux recommandations de la CT, plus important en médecine générale.

« Je reste persuadé que réserver la prescription aux spécialistes de l'ostéoporose est pertinent, car nous sommes en deuxième intention avec certaines spécificités, en particulier lors de l'arrêt pour éviter le risque fracturaire au rebond avec nécessité d'un relais par le biphosphonate. La primoprescription réservée aux spécialistes avec renouvellement ne paraît pas illogique pour remettre à plat la pathologie, écarter une ostéoporose secondaire, discuter de la stratégie thérapeutique et compte tenu de la spécificité du médicament. Il n'est pas rare de redresser des diagnostics lors d'avis pour échec de BP avec des ostéoporoses secondaires passées inaperçues, etc.

François Lacoïn, que nous avons interrogé sur le sujet, nous avons précisé qu'il considérait qu'en deuxième ligne, c'était plutôt utile qu'il y ait un recours aux spécialistes.

M. le P^r GUILLOT.- Je n'ai pas été convaincu par la réponse de Karine Briot à ma question. Elle a noyé le poisson avec des réponses incompréhensibles. Le taux de mésusage est autour de 25 %. C'est beaucoup. Médicament d'exception, Aymeric n'a pas tort. Mais la primoprescription, il faut

la réserver à un gynécologue, un rhumatologue, un gériatre. 25 % de mésusage pour un anticorps monoclonal, c'est beaucoup.

M. Le P^r MERCIER.- C'est pareil. Pourquoi la Commission de la Transparence ne recommanderait-elle pas une primoprescription faite par un spécialiste et un renouvellement de généraliste ? Nous lions les deux, c'est astucieux, et cela limite le mésusage au démarrage d'un traitement.

M. le P^r GUILLOT.- C'est déjà comme cela.

M. Le P^r MERCIER.- Alors, maintenons ce principe.

M. le D^r LACOIN.- Nous avons fait une enquête auprès des généralistes pour connaître leur utilisation de Prolia. Nous avons, dans ces 600 questionnaires, 300 réponses et 20 % des médecins avaient un patient sur Prolia au moment où l'ANSM avait un signal sur les fractures post-arrêt de traitement. Il n'y avait pas beaucoup de généralistes qui utilisaient.

Je ne suis pas contre l'idée d'une prescription par le spécialiste en première intention, ce qui me gêne, c'est le lien entre mésusage et prescription réservée aux spécialistes. Il faut se méfier. Le mésusage n'est pas que le fait des généralistes. Il ne faut pas montrer du doigt une catégorie de professionnels dans le mésusage. Cela dépend des produits, car pour d'autres médicaments, il y a plus de mésusage chez les spécialistes que les généralistes. Ce n'est pas une bonne idée de fonctionner comme cela.

Nous pouvons avoir des motifs purement de sécurité du produit, des indications particulières, etc., faisant qu'il y a une prescription réservée. Faire le lien entre mésusage et prescription réservée est choquant.

M. le P^r CLANET.- C'est un bon argument.

M. le D^r BLONDON.- Nous ne pouvons qu'être d'accord avec ce que vient de dire François. Toutefois, la réponse de la rhumatologue aux questions de [REDACTED] laisse penser que les indications de prescription en deuxième ligne sont plus complexes que ce qui avait été dit par la Commission en 2011, du moins que les recommandations de la Société française de rhumatologie sont assez complexes et surtout évolutives. Ce côté évolutif pourrait être un argument pour recommander une primoprescription par un spécialiste.

M. le P^r CLANET.- Nous allons pouvoir voter. Premièrement, est-ce qu'on le maintient en tant que médicament d'exception ? Maintenons-nous avec la façon de l'écrire telle que l'a suggéré François pour une primoprescription aux spécialistes, avec un renouvellement pour le généraliste ? Cela convient-il, Mathilde ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, c'est fidèle à vos échanges. Pour le statut, il est proposé lorsque vous restreignez la prise en charge par rapport à l'AMM. Il y a une population particulière au remboursement. Cela matche avec votre recommandation, parce qu'il y a des écarts sur le périmètre défini. L'autre condition, c'est le prix coûteux du médicament, mais ce n'est pas à votre

commission de l'évaluer. C'est pourquoi le statut de médicament d'exception est proposé ou discuté avec les représentants du Ministère ou de la CNAM. Veulent-ils proposer le maintien ?

M. le P^r CLANET.- Il n'est pas coûteux.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ce n'est pas à nous d'avoir l'information ni de la qualifier. Ce n'est pas un élément que vous avez à votre connaissance.

M. le P^r CLANET.- Pouvons-nous voter si nous sommes d'accord ou non ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Michel, dans l'avis, il est rédigé que ce statut est à la demande de la DSS. Mathilde demande s'ils veulent reconfirmer ce statut. C'était lié à une demande de la DSS qui a mandat pour faire cette demande.

M. le P^r CLANET.- N'avons-nous pas à voter ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si, mais pour proposer un médicament d'exception, il y a deux composantes. La population particulière proposée au remboursement, elle est particulière, plus restreinte et il y a aussi une notion de coût.

M. le P^r CLANET.- Nous pouvons exprimer notre sentiment sur le médicament d'exception.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- J'aurais aimé entendre les autorités sur le sujet. Cela ne vient pas.

M. le P^r CLANET.- Nous votons pour l'un, oui ou non, et l'autre, le maintien ou pas maintien. Nous votons en une fois.

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

M. le P^r CLANET.- Oui ou non, médicament d'exception et oui ou non, maintien.

M. le D^r BLONDON.- La DSS se renseigne. Nous pouvons attendre. Je ne sais pas si c'est un renseignement immédiat ou différé.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est le maintien ou non d'une recommandation de la CT, et non un vote, mais comme c'est une demande formelle du laboratoire de faire sauter la recommandation, nous la soumettons au vote. Je ne suis pas sûre que Mégane aura la réponse en cinq minutes. Je vous propose de voter.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous votez pour le maintien des conclusions de l'avis, mais modulo, potentiellement, c'est ce que l'on a décidé en bureau, nous proposons de supprimer l'utilisation non conforme à l'AMM. Nous l'avons mis dans le projet d'avis. La prescription est plutôt conforme à l'AMM. Comme l'experte l'a dit, il y a d'autres critères de risque élevé de fracture, mais l'utilisation est non conforme aux recommandations de la CT.

M. le P^r CLANET.- Oui, nous avons dit que c'était simplement non conforme aux recommandations de la CT, même si on nous a dit que ces recommandations n'étaient pas les plus modernes.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Mégane dit : « Auprès des sachants, mésusage important et impact économique du produit non négligeable. » La composante économique est considérée comme non négligeable par les autorités compétentes. Le mésusage en termes d'écart au remboursement et non pas à l'AMM, a été étayé par des données qui relèvent de notre compétence.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour le médicament d'exception : 13 voix

Contre : 5 voix

Pour le maintien de l'avis : 18 voix

Contre : 0

██████████, pour la HAS.- Je précise que nous parlons de maintien de conclusion de l'avis, mais nous enlevons que la prescription est non conforme à l'AMM. Je le redis.

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