



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 octobre 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. BEOVU – Inscription

M^{me} KONE, pour la HAS.- Yossi est avec nous.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Daubert ne peut pas assister aux débats ni au vote.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Le chef de projet est [REDACTED].

[REDACTED], pour la HAS.- Vous examinez la demande d'inscription de BEOVU (brolucizumab), solution injectable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Il s'agit du troisième anti-VEGF ayant obtenu une AMM dans le traitement de la DMLA, après LUCENTIS (ranibizumab) en 2007 et EYLEA (aflibercept) en 2012. Actuellement, la fréquence des injections intravitréennes des anti-VEGF dans la prise en charge de la DMLA est généralement individualisée selon différents critères, dont principalement l'activité de la maladie. La posologie de BEOVU recommandée dans le RCP est d'une injection intravitréenne de 6 mg toutes les 4 semaines, puis, selon l'activité de la maladie, d'une injection toutes les 8 à 12 semaines.

Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR V par rapport à EYLEA, et pas d'ISP

Les données se basent sur deux études simplifiées de non-infériorité de phase III, randomisées, en double aveugle. L'étude HAWK a trois groupes de traitement : le brolucizumab à la dose de 3 mg, le brolucizumab à la dose de 6 mg et l'aflibercept (EYLEA) à la dose de 2 mg. L'étude HARRIER a deux groupes de traitement seulement : le brolucizumab 6 mg et l'aflibercept 2 mg

La dose de brolucizumab de 3 mg n'ayant pas été retenue par l'AMM, seules les données relatives à la dose validée de 6 mg sont discutées. Dans ces études, les patients recevaient une injection toutes les 4 semaines les trois premiers mois tous groupes confondus, puis dans le groupe comparateur, il était instauré un schéma fixe de traitement d'une injection toutes les 8 semaines et dans les groupes expérimentaux, les patients recevaient une injection toutes les 8 ou 12 semaines selon l'activité de la maladie.

L'étude HAWK a inclus 720 patients et l'étude HARRIER, 739 patients. À l'inclusion, les patients avaient un âge moyen d'environ 75 ans, une DMLA néovasculaire majoritairement unilatérale dont l'œil éligible au traitement devait être non préalablement traité, avec une meilleure acuité visuelle corrigée moyenne d'environ 60 lettres, et la présence de liquide rétinien affectant le champ central de la rétine pour environ 90 % d'entre eux.

La non-infériorité a été démontrée dans ces deux études sur un critère cliniquement pertinent qui était la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée entre l'inclusion et la 48^e semaine avec une marge de non-infériorité de -4 lettres. À noter que ces analyses d'efficacité ont

été réalisées uniquement chez les patients ayant reçu au moins une dose de traitement (population ITT modifiée).

Il a également été démontré une supériorité sur trois critères secondaires hiérarchisés de l'étude HAWK. Effectivement, la séquence hiérarchique du protocole prévoyait de démontrer d'abord de non-infériorité sur le critère principal et uniquement pour l'étude HAWK, il était prévu la démonstration d'une supériorité sur trois critères secondaires hiérarchisés. Le premier était la variation de l'épaisseur centrale de la rétine avec une différence significative de -29,0 µm entre les deux groupes à la semaine 48. Le deuxième critère était la présence de fluides intra et/ou sous-rétiniens avec, à la semaine 48, une différence entre les deux groupes de traitement de -13,5 % de patients présentant des fluides rétinien. Le troisième critère était l'activité de la maladie évaluée par l'investigateur à la semaine 16 avec une différence significative entre les deux groupes de -10,5 % de patients présentant une activité de la maladie.

Le profil de tolérance a été comparable entre les deux groupes, marqué principalement par la survenue d'événements indésirables oculaires. Il a cependant été rapporté plus d'événements indésirables graves oculaires sous BEOVU (3,4 % versus 1,5 %) et d'inflammations intraoculaires (4,4 % versus 0,8 %). Le point majeur sur la tolérance de ce produit est un risque important identifié récemment de vascularites rétinien et d'occlusions vasculaires rétinien. Ces événements indésirables ont été principalement rapportés après commercialisation avec une fréquence d'environ 1/1000 injections. Ils ont souvent fait suite à une inflammation intra-oculaire (63 % des cas rapportés post-commercialisation) et sont parfois associés à une détérioration (38 %) voire une perte (34 %) de la vision, d'où la gravité de ces cas. Ce signal post-commercialisation a fait l'objet d'une évaluation par le CHMP cet été qui a conclu à une association possible de ce produit avec ces événements qui ont été ajoutés en événements indésirables dans le RCP du produit. Cependant, la balance bénéfice/risque demeure positive selon le CHMP.

Concernant ce signal, pour les autres anti-VEGF, ces événements indésirables vascularites et occlusions rétinien ont déjà été rapportés dans les bases de pharmacovigilance, de l'OMS et de la FDA notamment (surtout pour l'occlusion), mais ne figurent ni dans les RCP européens des produits LUCENTIS ou EYLEA ni dans les risques identifiés ou potentiels des PGR de ces produits. À noter qu'en mars dernier, l'EMA a procédé à une évaluation des occlusions rétinien sous LUCENTIS. Le PRAC a conclu à un manque de preuve permettant de juger de l'association entre ses occlusions et le produit. Ces occlusions vasculaires rétinien n'ont donc pas été retenues comme un événement indésirable de LUCENTIS.

Le Docteur Yossi Bonnaire est rapporteur sur le dossier. Nous avons une contribution de l'association DMLA.

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour Yossi. Nous ne nous connaissons pas encore. Nous attendons ton expertise.

Nous allons régler le problème de micro. En attendant, nous allons raconter la contribution de l'association.

M. Le P^r THIERRY. - L'association DMLA est une association non agréée qui a 1600 adhérents. Elle a fait une contribution assez longue. Elle rappelle l'impact de la maladie (je ne reviens pas dessus) et l'impact sur les aidants. Elle tient compte de l'existence de trois molécules. Il n'y a pas d'expérience directe avec le brolocizumab, mais il est mis en avant l'impact sur la fréquence des injections. C'est assez bien présenté. En fin de compte, les transports et le nombre d'injections, d'après cette contribution, ont un impact important, puisqu'il est rappelé que la DMLA n'est pas une ALD et donc que les transports sont mal pris en charge et que les dépassements en section 2 sont assez importants pour ces patients.

Ils voient l'intérêt de la nouvelle molécule dans la réduction du nombre de déplacements pour les contrôles et les injections tout en visant une efficacité. Ils précisent : « pour les patients pour lesquels les molécules existantes ont montré pas ou peu d'effet ». Ils mettent en avant le délai de 12 semaines qui se retrouve dans les communications d'après les informations qu'ils ont pu traiter. Ils voient comme un élément important pour une meilleure adhésion au traitement des patients et peut-être une amélioration des nouveaux traitements moins contraignants permettant d'atténuer ces réticences pour la population visée.

M^{me} le D^r DEGOS. - Au vu des événements secondaires majeurs observés après la commercialisation, sur quels éléments l'ANSM n'a pas été plus définitive dans les précautions d'usage qui sont actuellement en cours ?

M^{me} HADDAD, pour l'ANSM. - Au niveau des annexes de l'AMM, il est mentionné les effets indésirables. C'est la posologie à 6 mm qui est dans l'AMM. Au niveau des précautions, c'est mentionné et un examen est en cours.

M^{me} le D^r DEGOS. - En attendant, ce médicament qui rend aveugle mériterait d'être plus sévèrement sanctionné.

M. LE PRÉSIDENT. - Dit comme cela, c'est parfaitement compréhensible, Françoise.

Yossi, bonjour, on ne se connaît pas encore. J'espère que tu nous entends.

M. Le D^r BONNAIRE. - Pour faire simple, concernant le BEOVU, on a deux anti-VEGF qui fonctionnent bien avec les études qui montrent la non-infériorité du BEOVU. Le point essentiel, ce sont les effets indésirables. Comme l'a très bien rapporté [REDACTED], il y a un cas sur 1000 d'occlusion artérielle ou de vascularite alors que d'autres anti-VEGF actuellement sur le marché ne présentent pas ce risque. Pour les ophtalmologistes, c'est assez important. Cela peut nous faire poser la question du bénéfice/risque évalué par le CHMP comme non modifié.

En pratique, cela veut dire que parmi les patients chez qui éventuellement le traitement serait indiqué, peut-être après un échec des deux premiers anti-VEGF qui marchent bien et sans effet secondaire grave, il faudrait réaliser un examen beaucoup plus approfondi que ce que nous faisons dans les lignes de traitement actuellement. Dans les traitements personnalisés, nous injectons des patients sans faire d'examens extrêmement poussés pour rechercher des contre-indications à l'injection.

Avec ce produit, ce serait mis en place. Avant d'injecter, il faudrait absolument vérifier qu'il n'y ait pas d'inflammation, vascularite ou autre élément contre-indiquant l'injection.

Au final, pour résumer, ce produit ne serait pas inférieur aux autres avec un cas sur 1000 d'effet indésirable grave. Toute la question, c'est de se dire : si nous le valorisons, à quelle place le situer sachant que les études ne permettent pas de juger en deuxième intention. Dans les études présentées, c'était chez des patients naïfs de tout traitement.

C'est le point essentiel.

M. le D^r LENGLINÉ.- Ce n'est pas hyper clair pour moi sur la fréquence de survenue de cet événement indésirable. C'est un patient sur 1 000 traités ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui.

M. le D^r LENGLINÉ.- Ou un risque pour 1 000 par injection. Ce n'est pas pareil puisqu'ils ont souvent des injections.

M. le D^r BONNAIRE.- C'est une injection sur 1 000.

M. le D^r LENGLINÉ.- Le risque pour un patient donné est plus important qu'un pour 1 000.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui.

M. LE PRÉSIDENT.- Je crois que dans l'absolu, cela représente 64 patients, c'est cela ?

[REDACTED], pour la HAS.- Nous avions 64 cas déclarés en avril. Fin août, nous avons 132 cas.

M^{me} le D^r DEGOS.- Pour combien d'injections ?

[REDACTED], pour la HAS.- C'est pour 116 000 unités de BEOVU vendues.

M. le D^r LENGLINÉ.- Soit combien de patients traités ?

[REDACTED], pour la HAS.- Nous n'avons pas du tout. Je ne peux pas vous le dire.

M. le D^r BONNAIRE.- La seule donnée, c'est le nombre de flacons et le nombre de cas de survenue. Nous raisonnons par injection et non pas par patient. Nous imaginons qu'il y a quand même une bonne partie des patients où nous traitons les deux yeux.

M. le D^r CLANET.- J'ai deux questions.

Est-ce que vous avez identifié une sous-population particulière qui bénéficierait plus de ce type de médicament ?

Il y a une RTU pour l'AVASTIN, qui continue d'être utilisée. Dans les données obtenues par la RTU, avons-nous un risque également de vascularite rétinienne comme on le voit dans ce contexte ?

M. Le D^r BONNAIRE.- Dans le cadre de la RTU, ce risque n'a pas été mis en évidence à ma connaissance.

Sur la sous-population, ce serait essentiellement des non-répondeurs aux deux anti-VEGF actuellement en place.

M. le P^r CLANET.- Nous n'avons pas de données dessus ?

M. Le D^r BONNAIRE.- Nous n'avons pas compris tous les mécanismes d'action. Nous essayons en règle générale avec l'un ou l'autre actuellement en première ligne. Il y a des répondeurs et d'autres qui ne le sont pas. Nous faisons un switch. Comme [REDACTED] l'évoquait, nous personnalisons selon la réponse. Nous ne savons pas quels seront les répondeurs, mais il y aura sûrement des critères génétiques ou autre qui permettront d'en savoir plus dans le temps. Actuellement, nous n'avons pas complètement déterminé les répondeurs, c'est en fonction de l'observation de l'évolution de la maladie avec le traitement.

La place du BEOVU serait éventuellement, après un premier changement de molécule, si le patient n'est pas répondeur, cela permet d'avoir une dernière cartouche.

M. LE PRÉSIDENT.- Une question de Serge.

M. le D^r KOUZAN.- Sur les vascularites, est-ce qu'à votre avis, c'est un effet de classe ? Pourquoi y aurait-il une différence de fréquence ?

Est-ce que vous attendez ce médicament ou est-ce un « me too » avec plus de iatrogénies que les deux autres ?

M. Le D^r BONNAIRE.- J'aurais dans la seconde question. Nous ne l'attendons pas forcément. Nos attentes concernent l'anti-VEGF, c'est d'améliorer l'acuité visuelle. C'est la seule chose qui compte au final. Là, visiblement, c'est simplement l'épaisseur rétinienne qui est significativement améliorée, mais ce n'est pas directement l'acuité visuelle. Réduire l'épaisseur de la macula, cela sous-tend à réduire le fluide, mais où se trouve le fluide ? À deux ans, même si l'étude date de deux ans, est-ce que cela ne crée pas plus d'atrophie ? Est-ce que la réduction d'épaisseur n'est pas pourvoyeuse d'atrophie ? Et cela survient beaucoup plus tard.

Voilà pour la deuxième question.

Nous avons aussi, comme intérêt dans ce type de traitement, d'essayer de réduire la fréquence des injections pour des problèmes de santé publique, mais aussi pour minimiser les effets indésirables secondaires que nous avons à chaque injection.

Ce qui se passe actuellement, c'est qu'avec les anti-VEGF, le fait de mieux observer et de mieux caractériser les patients répondeurs ou non permet avec les mêmes produits d'affiner et de réduire la fréquence.

Pour les vascularites, je n'ai pas plus d'informations que cela concernant un effet de classe.

M. LE PRÉSIDENT.- À propos de l'espacement des doses, est-ce que nous arrivons à un espacement de doses ? Jean-Pierre a bien insisté sur le côté patient qui se comprend avec toutes les raisons qu'il a données. On peut espacer de combien avec les autres produits ?

M. Le D^r BONNAIRE.- Cela dépend des protocoles. Il n'y a pas de consensus. Nous avons besoin de faire au moins sept injections pour ne pas perdre d'efficacité. L'idée est que nous sommes tenus entre ne pas sous-traiter et ne pas surtraiter. Par rapport au schéma mis en place initialement où nous traitons tous les mois pendant deux ou trois ans des patients avec le LUCENTIS, nous avons maintenant tendance à faire une phase d'induction où nous traitons tous les mois, et puis, nous espaçons de plus en plus. Nous ajoutons deux semaines à chaque nouvelle injection, s'il n'y a pas de signes d'activité. Inversement, s'il y a des signes d'activité, nous réduisons, nous revenons à une injection toutes les semaines. Nous tendons vers l'espacement. Nous ne faisons plus, comme avant, une injection mensuelle.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est un traitement individualisé avec une sorte de titration. Concernant ces vascularites, est-ce que nous avons pu mettre en évidence des marqueurs ?

M. Le D^r BONNAIRE.- C'est assez récemment que l'on a mis en évidence ces vascularites. Je n'ai pas cette notion.

Dans l'expérience des ophtalmologues, ces vascularites sont assez troublantes avec des conséquences potentiellement graves au niveau visuel et surtout dans le schéma d'administration du traitement, une petite complexité, dans le sens où cela nécessite un examen plus approfondi de la périphérie rétinienne qui n'est pas fait en pratique quotidienne avec les autres anti-VEGF, puisque nous n'avons pas besoin de voir toute la périphérie rétinienne pour prévenir ces vascularites ou ces occlusions artérielles. C'est ce qui devrait être fait avant d'injecter le brolucizumab.

M. le P^r DUFOUR.- Dans l'étude, il y a 32 décès dans l'ensemble de l'étude. Ce n'est pas rapporté au produit, mais de quoi sont décédés les malades ?

M. Le D^r BONNAIRE.- Je ne sais pas.

M. le P^r DUFOUR.- Ce n'est pas d'accidents de la voie publique ?

M. Le D^r BONNAIRE.- Je ne sais pas.

Les patients qui sont suivis pour DMLA active sont conscients et tout est fait pour qu'ils n'utilisent pas la voiture si légalement, ils n'ont pas l'acuité nécessaire. En règle générale, ils ne conduisent pas, ils ne se baladent pas comme avant. Ils sont conscients de leur handicap qui, malheureusement, les impacte.

██████████, pour la HAS.- Je n'ai pas plus d'informations. On a 12 décès (1,6 %) dans le groupe brolucizumab et 19 décès (2,6 %) dans le groupe EYLEA. Aucun de ces décès n'aurait été suspecté

comme lié au traitement de l'étude par l'investigateur. Nous n'avons pas beaucoup plus de renseignements. C'est aussi une population âgée. Cela peut jouer.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous avons eu des discussions avec le laboratoire concernant BEOVU. Selon eux, une explication pouvant expliquer la différence entre BEOVU et les autres anti-VEGF serait peut-être une différence de mécanisme d'action avec un ciblage de cellules différentes qui seraient plus proches de la macula, donc avec un risque de cécité plus important.

M. Le P^r THIERRY.- C'est une question à Yossi. En recours après échec des VEGF, tu penses qu'il faut ce médicament ou pas, dans ta pratique ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Peut-être... la question ne m'est pas adressée, mais il est sûr que vous n'avez aucune donnée sur des patients en échec des anti-VEGF classiques. Il y a une étude de non-infériorité par rapport à EYLEA chez les patients en instauration de traitement.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Yossi l'a dit. Il a précisé qu'il y avait un besoin peut-être en deuxième intention, mais qu'il n'y avait pas de données en deuxième intention.

M. Le P^r THIERRY.- C'est pourquoi je lui demandais de représenter.

M. LE PRÉSIDENT.- Je propose de voter SMR suffisant ou insuffisant, sachant qu'en bureau, nous étions partisans d'un SMR insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR insuffisant : 20 voix

Merci à vous.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous considérerons Yossi comme absent au moment des votes. Nous l'adopterons la fois prochaine.

M. LE PRÉSIDENT.- Pourquoi pas sur table ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si vous le souhaitez, mais nous vous orienterions dans une adoption dans deux semaines. Comme c'est un SMR insuffisant, il faut être bien d'accord sur les arguments.

M. LE PRÉSIDENT.- Comme nous étions tous d'accord...

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous calons donc les arguments du SMR : la maladie est grave, le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi considérant la non-infériorité d'EYLEA et le surrisque de vascularite et d'occlusion (nous rappellerons la fréquence) que n'ont pas les autres. Il n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique. Il n'y a pas d'intérêt pour la santé publique. C'était un traitement à visée curative.

Les arguments majeurs sont la démonstration de la non-infériorité, l'absence d'avantage et le surrisque sur la tolérance.

M^{me} le D^r DEGOS.- Dans les comparateurs, n'oubliez pas AVASTIN.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour [REDACTED] et [REDACTED], c'est bon ou vous voulez préciser quelque chose ?

[REDACTED], pour la HAS.- C'est bon.

[REDACTED], pour la HAS.- Oui.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Et pour les membres ?

M. LE PRÉSIDENT.- Y a-t-il des oppositions à l'adoption sur table ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous n'avez pas d'autres arguments à mettre en avant par rapport à ceux que je viens de rappeler ?

[REDACTED], pour la HAS.- Il y a aussi le fait que l'on n'a pas de données en traitement de recours.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, c'est un bon point. Ce serait : malgré l'existence d'un besoin après échec des autres anti-VEGF, mais en absence de donnée clinique dans cette situation, de démonstration de non-infériorité et du surrisque identifié de tolérance, la commission considère que le SMR est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

Adopté sur table.