



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 novembre 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. PRIMOVIST – Inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Pour ce dossier, tous les membres peuvent voter.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est une demande d'inscription dans la détection de lésions hépatiques focales et pour la fourniture d'informations sur la nature de lésions en séquence pondérée en T1 en IRM. PRIMOVIST doit être utilisé uniquement quand le diagnostic est nécessaire et que ce diagnostic ne peut être obtenu avec une IRM sans rehaussement de contraste et en particulier, quand une imagerie en phase retardée est nécessaire.

Le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR de niveau IV au même titre que MULTIHANCE dans la stratégie diagnostique actuelle de l'IRM du foie.

PRIMOVIST est un produit de contraste dit de type linéaire et classé en 2009 par le PRAC comme à risque modéré de fibrose néphrogénique systémique chez les patients en insuffisance rénale et classé en 2017 comme ayant un risque d'accumulation de gadolinium dans le cerveau en plus grande quantité et pendant une durée plus longue que les produits de contraste à base de gadolinium de structure macrocyclique. MULTIHANCE, un autre produit de contraste linéaire, est classé au même risque intermédiaire pour la NFS et à un risque plus grand pour l'accumulation de gadolinium dans le cerveau.

Lors de ces réévaluations, le PRAC avait conclu à la nécessité de maintenir l'AMM dans le foie pour les produits de contraste linéaires malgré leurs effets indésirables et en raison de leur capacité de captation hépatocytaire. La Commission de la Transparence avait réévalué en juillet 2018 l'ensemble des produits de contraste déjà inscrits en France.

La demande d'inscription de PRIMOVIST repose sur une étude d'efficacité, une étude de tolérance et une méta-analyse.

L'étude d'efficacité était une étude de phase III multicentrique contrôlée randomisée en double aveugle comparatif qui avait pour objectif principal de démontrer la non-infériorité de l'acide gadoxétique (PRIMOVIST) par rapport à l'acide gadobénique (MULTIHANCE) pour sur le rehaussement relatif du parenchyme hépatique normal sur des images pondérées en T1 avant et après injection de produit de contraste et en imagerie tardive chez les patients qui avaient une lésion focale hépatique connue ou présumée. 295 patients ont été inclus. Sur le critère de jugement principal, le ratio moyen de rehaussement avec l'acide gadoxétique était de 57,24 % versus 32,77 % pour MULTIHANCE soit une non-infériorité démontrée avec un ratio de 1,75.

Les résultats exploratoires sur la performance diagnostique de l'acide gadoxétique à l'échelle des segments du foie suggèrent une sensibilité de 75,8 % et une spécificité de 83 % tandis que pour l'acide gadobénique, la sensibilité était de 79,5 % et la spécificité de 81,5.

Une méta-analyse réalisée sans revue systématique de la littérature avait pour objectif de comparer sensibilité et valeur prédictive positive avec l'échographie avec ou sans injection de produit de contraste, scanner, produit de contraste, IRM avec injection de produit de contraste extracellulaire et nanoparticules d'oxyde de fer, dans le cadre de patients pour lesquels on recherchait un diagnostic de carcinome hépatocellulaire. 116 études étaient exploitables pour le calcul de la valeur prédictive positive et la sensibilité. Cela a permis d'établir pour PRIMOVIST une sensibilité par lésion de 85,6 % et une valeur prédictive positive de 94,2 %.

Pour l'ensemble des autres produits sans distinction par spécialité, les résultats étaient une sensibilité de 77,5 % et une spécificité de 83,6 %.

Concernant la tolérance, l'étude de phase III n'a pas mis en évidence de différence dans la survenue d'événements indésirables entre l'acide gadoxétique et l'acide gadobénique : pas d'événements indésirables graves rapportés ni de décès.

Il y a eu une étude de phase IV de tolérance réalisée à la demande de la FDA, prospective non randomisée en ouvert, ayant pour objectif de caractériser et suivre le risque de fibrose néphrogénique systémique pendant deux ans. 364 patients ont été inclus. Aucun cas de néphrogénique systémique n'a rapporté chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère et ayant reçu l'acide gadoxétique.

Les données disponibles dans le dernier PSUR ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance déjà connu pour PRIMOVIST avec l'expérience de son utilisation dans plusieurs pays européens, puisqu'il y a une AMM depuis 2004 dans plusieurs pays européens.

Voilà pour la présentation des données.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci [REDACTED]. Avant de passer à la question de Serge, il y a peut-être des commentaires de Françoise.

M^{me} le D^r DEGOS.- Pas vraiment. L'IRM avec injection de produit de contraste, c'est l'examen utilisé pour les diagnostics des tumeurs du foie. Dans ces cas, on fait une injection de produit de contraste. On s'attache à regarder ce qui se passe en T1, en T2 et à la phase tardive. La caractéristique d'un nodule à la phase tardive est le meilleur moyen d'un diagnostic. Les études faites à Beaulieu corrélées avec l'histologie montrent une bonne valeur prédictive positive si on analyse correctement la phase tardive.

Ces produits sont un apport important au diagnostic des tumeurs du foie.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai une question naïve. Il y a une différence sensible du pourcentage de rehaussement entre les deux comparateurs. Après, on dit que c'est non inférieur alors que j'ai l'impression que c'est supérieur. Cela a-t-il une pertinence ? Si j'ai bien compris les différences de sensibilité et de sensibilité, VPN et VPP ne sont pas si importantes. C'est plutôt des questions naïves.

M. LE PRÉSIDENT.- Et nous avons une borne de non-infériorité pas terrible à 1,75.

[REDACTED], pour la HAS.- Dans le plan d'analyse statistique du laboratoire, il ne mentionnait pas de faire une analyse de supériorité. Cela a été discuté ensuite, mais là, nous nous étions limités à la non-infériorité qui était ce que le laboratoire recherchait.

M. LE PRÉSIDENT.- Mais à 1,75. À nouveau, ce n'est pas terrible. Nous avons déjà fait des commentaires dessus.

[REDACTED], pour la HAS.- Finalement, pour ce qui est sensibilité et spécificité, ce n'est pas forcément directement corrélé à ce taux de rehaussement. Je ne peux pas expliquer pourquoi le taux de rehaussement est aussi différent entre les deux groupes, mais que les spécificités, sensibilités, soient plutôt corrélées.

M^{me} le D^r DEGOS.- Quand il y a des signes qui sont clairs, en particulier, par exemple, le lavage en phase tardive pour le diagnostic des carcinomes hépatocellulaires, nous pouvons nous passer de la biopsie, mais dans la majorité des tumeurs du foie, quand il y a discordance dans les résultats d'examen, il faut recourir à la biopsie hépatique, qui est le gold standard pour le diagnostic.

M. le P^r DUFOUR.- À propos de la méta-analyse, il y a quelques différences montrées entre les différentes techniques d'IRM. Ces différences sont-elles significatives ?

Il y avait une interrogation sur la fibrose cytogénétique systémique. Comment est fait le diagnostic ? À quel rythme ? Était-il prévu dans l'étude de faire des biopsies ou était-ce pour d'autres raisons ?

[REDACTED], pour la HAS.- Pour la méta-analyse, le plan d'analyse ne permettait pas de tirer des conclusions sur l'éventuelle démonstration de supériorité versus d'autres produits. Tous les produits de contraste extracellulaires étaient poolés dans un seul groupe. Nous ne pouvons pas comparer par rapport à MULTIHANCE ou DOTAREM. La donnée est globale.

Pour la NFS, je n'ai pas l'information. Vous parlez dans l'étude Perry en particulier ?

M. le P^r DUFOUR.- Non, de façon générale. Les néphrologues savent peut-être. Comment faire le diagnostic de fibrose néphrogénique systémique ? Je pense que ce doit être avec une biopsie. Je ne suis pas sûr de cela.

M. LE PRÉSIDENT.- Au stade précoce, c'est la biopsie qui permet de savoir. Quand c'est un stade plus avancé, il y a des données d'imagerie, d'échographie ou d'IRM. Quand nous pressentons la lésion après une IRM avec injection, c'est avec la biopsie que nous faisons le diagnostic. Il n'y a pas de fibrose rénale sans biopsie.

M. le P^r DUFOUR.- Il est difficile de dire qu'il n'y a pas de fibrose plus fréquente de façon précoce s'il n'y a pas de biopsie. Je n'ai pas vu que c'était prévu dans l'étude. Je suis interpellé par le fait qu'il n'y en a pas. Mais si ce n'est pas recherché, il n'y a pas.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est un peu lourd. Cela aurait été peut-être des biopsies rénales séquentielles. C'est un peu lourd. Cela augmente quand même la morbidité potentielle.

M. le P^r GUILLOT.- J'ai deux questions à Françoise, je pense.

Dans la place dans la stratégie thérapeutique, je trouve que nous sommes très larges. Autant les deux premiers items, cela va, c'est assez bien cadré, mais le dernier, « caractériser les lésions focales découvertes fortuitement, en particulier les lésions atypiques », cela ouvre la porte à toutes les indications. Dès qu'on trouve quelque chose sur une échographie ou un scanner, on va aller à l'examen avec le produit. Cela m'inquiète. Je ne suis pas certain qu'il apporte grand-chose par rapport aux autres.

Ce qui m'inquiète, c'est aussi la population cible. Elle est non estimable ou difficilement estimable. C'est la porte ouverte d'une utilisation larga manu de ce produit dont je ne suis pas certain que la tolérance soit parfaite, compte tenu de ce qu'a dit [REDACTED].

[REDACTED], **pour la HAS.-** Pour la population cible, nous sommes embêtés. Pour MULTIHANCE, nous avons le même souci. Il faudrait entrer par le prisme de plusieurs maladies pour identifier quand nous avons besoin de faire cet examen. Pour l'instant, nous n'avons pas pu faire d'estimation.

Pour la stratégie, pour l'instant, nous avons donné la stratégie globale dans l'imagerie du foie, mais nous allons choisir où positionner PRIMOVIST. Ce serait uniquement, comme le dit l'AMM, quand une phase retardée est nécessaire. Cela va restreindre le chapitre rédigé pour l'instant.

M. le P^r GUILLOT.- D'accord. Très bien.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je ne suis pas certaine que pour les métastases hépatiques, ce soit absolument indispensable. Souvent l'IRM est en compétition avec le scanner qui a d'autres inconvénients. L'IRM n'irradie pas.

M. le P^r GUILLOT.- Je ne dis pas que c'est un mauvais examen.

M^{me} le D^r DEGOS.- Dans les services spécialisés, c'est vu en RCP, c'est un prisme d'arguments donnés par l'échographie avec injection de produit de contraste, qui a beaucoup d'intérêt. C'est très opératoire dépendant, mais quand c'est bien fait, cela donne des renseignements très importants. Puis, avec ou sans le scanner et avec ou sans l'IRM.

Quand il y a une tumeur de découverte fortuite, il est légitime d'aller jusque-là.

M. le P^r GUILLOT.- Le laboratoire revendique un IV comme MULTIHANCE. Cette valorisation me paraît bizarre. Il faut cadrer le produit sur son indication.

M^{me} le D^r DEGOS.- L'autre a eu un IV.

M. le P^r GUILLOT.- V, c'est bon.

██████████, pour la HAS.- Sur la tolérance, pour la NFS ou l'accumulation de gadolinium dans le cerveau, il y a eu beaucoup de mesures prises suite aux différentes recommandations de l'EMA, notamment diminuer les doses, diminuer le nombre d'examen par an pour un patient donné. Nous nous attendons à voir moins souvent ces risques.

M^{me} le D^r DEGOS.- Et surtout perfuser les patients pour avoir une meilleure fonction rénale au moment de l'examen.

M. Le P^r THIERRY.- Dans le cadre du dépistage, de la coloscopie virtuelle, un industriel voulait flouter le foie, puisqu'il y avait plus de chance de trouver des incidentalomes dans le foie que de tumeurs coliques. Il faut limiter le surdiagnostic en cas d'incidentalome.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il vaut mieux faire une IRM que d'enlever un incidentalome.

M. Le P^r THIERRY.- La question, c'est de le faire sans produit de contraste dans ce cas.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il ne serait pas assez caractérisé. Une boule c'est une boule. Les différents produits de contraste donnent des éléments qui permettent de différencier... Il y a des études faites. Je peux donner la bibliographie. Nous avons fait le travail à Beaujon sur des patients avec cirrhose. La corrélation histologie/examen radiologique complet avec phase tardive est bonne, et même excellente. On fait la biopsie quand on sait que cela peut être une tumeur primitive du foie, mais nous cherchons par la biologie des éléments histologiques pronostiques qui ne sont pas uniquement cancer ou pas. C'est la différenciation, l'invasion vasculaire. Nous poussons les éléments de pronostic par la biopsie, mais la biopsie n'est pas forcément un examen diagnostique.

M. le D^r KOUZAN.- In fine, ce produit est-il équivalent aux comparateurs, aussi bien en ce qui concerne ses avantages techniques que ses risques potentiels ?

██████████, pour la HAS.- En termes de risque potentiel sur les deux risques principaux de NFS et d'accumulation au cerveau, c'est classé au même grade : tous deux linéaires, risque modéré pour la néphrose et l'accumulation dans le cerveau et tissu plus important que les produits de contraste macrocycliques.

En termes d'efficacité, c'est basé sur l'étude de non-infériorité. Nous n'avons pas d'autres données. En termes de pratique, concernant l'examen avec PRIMOVIST, la phase tardive est faite 20 minutes après l'injection du produit, alors qu'avec MULTIHANCE, nous sommes 20 minutes ou une heure. Il y a une question de durée que l'on pourrait discuter dans l'organisation des soins.

M. le D^r BLONDON.- Je me suis posé la même question que Françoise sur la stratégie thérapeutique. Dans l'AMM, c'est essentiellement (et c'est l'utilisation pratique) un produit de contraste qui sert à la caractérisation des lésions. L'emploi dans les métastases hépatiques de cancer connu à visée non pas de caractérisation, mais de cartographie m'interroge par rapport à l'AMM.

██████████, pour la HAS.- Je cherche dans la stratégie à quel moment nous citons les métastases.

M^{me} le D^r DEGOS.- Diagnostic de première intention après la détection de métastases de cancer extra-hépatique jugé résécable, dans le bilan préchirurgical. C'est une éventualité. Quand on connaît un cancer primitif avec les caractéristiques d'une tumeur secondaire qui semblent tout à fait différentes de celles des tumeurs primitives, l'IRM peut être utile. Mais on peut se contenter d'un scanner. Cela dépend des équipes et ce n'est pas à nous d'entrer dans ce genre de discussion.

M. le D^r BLONDON.- C'est une indication plus cartographique.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, quand il y a des métastases et des tumeurs à côté, dans le cadre d'un cancer primitif extra-hépatique, c'est pareil.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Je propose de passer au vote. Il me semble que nous pourrions proposer un SMR insuffisant et un ASMR V au vu comparateur...

M^{me} le D^r DEGOS.- Suffisant !

M^{me} KONE, pour la HAS.- Suffisant.

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

M. LE PRÉSIDENT.- Je me suis mal lu : SMR suffisant et important et ASMR V du fait du comparateur et des données que nous venons d'avoir.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est la même chose.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons une non-infériorité à 1,75.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : 17 voix

ASMR V : 17 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- ██████████ pose une bonne question de l'adoption sur table. Je pense que c'est faisable. Je ne sais pas, Pierre, ce que tu en penses.

M. LE PRÉSIDENT.- Tout à fait d'accord. Bien sûr.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ce sera un libellé proche dans les conclusions de MULTIHANCE, avec la non-infériorité qui justifie l'ASMR V. Vous êtes d'accord avec ces éléments ?

(Réponse positive)

D'accord.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour SARCLISA nous avons un petit souci. L'experte est en consultation. Il y a eu un problème de calage. Elle sera disponible à 15 h 30. Nous pouvons faire ILARIS.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire