



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 mars 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occupations 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. RAPAMUNE – Extension d'indication

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- M. Lengliné doit quitter la séance.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci à notre expert de nous rejoindre.

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- Vous allez entendre Mme Hirschi. Il a été considéré qu'elle n'a pas de lien de nature à la placer en conflit d'intérêts.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous voyons les spécialités RAPAMUNE à base de sirolimus pour une extension d'indication dans l'indication traitement de la lymphangioleiomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire.

Le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR IV pour cette extension d'indication dans la stratégie thérapeutique ainsi qu'un ISP.

Pour ce dossier, nous avons sollicité le Docteur Hirschi, notre experte externe, en absence de lien d'intérêt, et le Docteur Kouzan en tant que référent interne. Nous avons vérifié le point sur le nombre de sujets nécessaires pour l'étude clinique avec le Docteur Vanier.

Je laisse la parole au Docteur Hirschi.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci. Vous avez la parole.

M^{me} le D^r HIRSCHI.- Bonjour. Je vais être concise. Il est tard pour vous.

C'est une extension d'indication pour la RAPAMUNE dans la LAM, qui est une maladie rare, qui concerne à peu près 150 patients en France. C'est une maladie qui consiste à une prolifération de cellules musculaires lisses, d'origine presque tumorale. C'est une maladie qui donne de l'insuffisance respiratoire progressive et peut donner des lésions tumorales abdominales ou d'autres complications.

Une chose importante à connaître : finalement, la cause de la maladie, c'est un dérèglement de certains récepteurs à la RAPAMUNE. La RAPAMUNE va consister une cible qui va agir sur la cause de la maladie. Le dérèglement des récepteurs à la RAPAMUNE va créer la prolifération cellulaire musculaire lisse à l'origine de kystes, de chylothorax et de lésions tumorales, notamment dans le ventre notamment.

L'extension d'indication est facile à plaider. Il y a un substrat scientifique lourd et une grosse étude de phase III au vu de la rareté de la maladie. C'est une étude de phase III qui a montré l'efficacité du sirolimus dans l'indication de l'insuffisance respiratoire sur 80 patients. C'est un chiffre petit pour vous mais qui paraît considérable au vu de la rareté de la maladie.

C'est une étude très bien menée passée dans le *New England journal of medicine* avec la rigueur que vous imaginez montrant un effet bénéfique sur la fonction respiratoire. Le déclin du VEMS est stoppé dans le groupe traité par cette molécule versus le groupe placebo. Il n'y a pas de traitement alternatif. C'est cela versus rien. Il n'y a pas d'alternative thérapeutique dans cette atteinte respiratoire de la LAM.

L'étude est extrêmement bien menée à la fois dans le nombre de patients, le critère choisi. Cela ressemble beaucoup à nos indications quotidiennes. Le traitement existe déjà comme immunosuppresseur dans la transplantation rénale. Dans les centres de compétence, nous l'utilisons déjà dans cette indication, car l'étude de phase III du *New England* date de 2011 et a intégré les recommandations internationales. On n'en prescrit pas beaucoup. Dans mon centre, il y a 10 patients suivis, et nous avons prescrit deux traitements (pour donner un ordre de grandeur).

Que dire d'autre ? Je pense que cela paraît évident que ce traitement a sa place dans cette petite indication d'un point de vue scientifique. Il n'y a pas d'arrière-pensée. Il y a peut-être un problème de tolérance, mais au vu de l'indication, c'est un traitement que l'on connaît et qui est déjà. Il a principalement des effets de tolérance sur le risque de cholestérol, l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale modérée. Comme c'est un traitement déjà connu, vu le risque qu'est l'insuffisance respiratoire et le décès, c'est la seule réserve qu'on pourrait avoir en tant que cliniciens, mais sur l'indication théorique, cela semble assez solide.

M^{me} le D^r DEGOS.- Est-ce que dans votre expérience ou dans la littérature, cela modifie la qualité de vie des patients ?

M^{me} le D^r HIRSCHI.- Il a été démontré que cela modifiait la qualité de vie. Cela fait partie des critères. Le critère principal, c'était le déclin de la fonction respiratoire. Un critère secondaire est la qualité de vie. Je pense que c'est cela versus la greffe pulmonaire pour les patients ayant une insuffisance respiratoire. Il vaut mieux un sirolimus plutôt que 10. Quand on est greffé, on a trois immunosuppresseurs, on a les traitements des complications... Le sirolimus, c'est un dixième d'un traitement des patients greffés.

Il est sûr qu'un patient qui ne se plaint pas de grand-chose, on ne le met pas sous sirolimus. Une patiente qui commence à décliner dans sa fonction, pour peu qu'elle ait d'autres complications accessoires mais qui agissent dessus, s'il y a des symptômes et un risque d'insuffisance respiratoire et greffe, j'ai eu l'expérience pas plus tard qu'hier d'une patiente grave avec VEMS à 30 % en bilan pré-greffe, qui a eu peur des effets indésirables du sirolimus, donc quand on lui a prescrit, elle ne l'a pas commencé. Je lui ai dit : « Madame, c'est comme vous voulez, mais je pense que malheureusement, vous finirez greffée, et c'est un dixième du traitement après greffe. » La greffe est vue comme la panacée. C'est un très bon traitement, mais c'est un traitement avec 10 médicaments à prendre tous les jours toute sa vie. Je ne sais pas si je l'ai convaincue.

M^{me} le D^r DEGOS.- Et un risque inhérent à la greffe déjà.

M^{me} le D^r HIRSCHI.- Quand les patients lisent les effets indésirables, ils se font peur. Mais dans l'aspirine aussi.

M. le P^r NIAUDET.- La posologie utilisée est la même que pour les greffés ?

M^{me} le D^r HIRSCHI.- Oui, c'est la même que pour la transplantation rénale.

M. le P^r NIAUDET.- A-t-on essayé des posologies moindres ?

M^{me} le D^r HIRSCHI.- Nous pouvons l'adapter. Nous donnons la posologie fixe au départ et on doit faire un contrôle pour que ce soit les taux. On a le droit de viser la fourchette un peu basse. Entre 5 et 15, on peut viser 7,5.

M. le P^r NIAUDET.- Cela marche bien ?

M^{me} le D^r HIRSCHI.- Je ne peux pas dire pour cette molécule-là. Je prescris des antirejets pour la greffe pulmonaire. On adapte dans la fourchette que l'on veut. J'attends le J20 pour cette patiente. Je ne l'ai pas eu. Mais ce n'est pas difficile à faire.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est déjà utilisé dans cette maladie ?

M^{me} le D^r HIRSCHI.- C'est déjà utilisé par les greffeurs de rein.

M^{me} le D^r DEGOS.- Par les pneumologues pour la HAM, hors AMM ?

M^{me} le D^r HIRSCHI.- Comme pour beaucoup de maladies rares. Quand on est dans un centre de compétences, on manie des molécules qui sont déjà sur le marché dans des indications déviées. On les utilise hors AMM. Dans les maladies rares, malheureusement, nous sommes un peu obligés.

M. le P^r NIAUDET.- Dans les publications, l'effet favorable est-il lié à la posologie ? Y a-t-il une posologie minimum pour être efficace ? Quand ils ont commencé, j'imagine qu'ils se sont basés sur l'expérience des greffes.

M^{me} le D^r HIRSCHI.- Tout à fait. Nous pourrions imaginer qu'il y ait un effet dose dépendant. Il faudrait beaucoup d'études pour le dire, comme c'est le cas pour des maladies comme la fibrose pulmonaire. Là, il y a une grosse étude qui a convaincu tout le monde. Elle est bien menée. Il n'y a rien à dire. Ils ont fait la posologie établie pour la greffe du rein. On sait qu'à cette posologie, cela marche et très bien : cela stabilise. Les autres déclinent. Quand vous arrêtez, au bout d'un an, les deux courbes deviennent parallèles.

M. le P^r NIAUDET.- Sur les effets secondaires.

M^{me} le D^r HIRSCHI.- Le clinicien se mettra en tête d'avoir la fourchette basse. Certains patients ne toléreront pas le traitement, et on arrêtera. Il y a un équilibre, y compris pour le vécu du patient, entre le bénéfice et les avantages. Nous le voyons pour la fibrose pulmonaire. Les

traitements sont efficaces scientifiquement parlant, statistiquement parlant. Ils ont des effets indésirables. Les patients, suivant leur souffrance vis-à-vis de la fibrose, vont accepter les effets indésirables. Le patient fait sa propre balance. Pour le sirolimus, c'est pareil. Quelqu'un qui ne se plaint de rien aura du mal à le prendre. Quelqu'un ayant une fonction qui décline d'année en année va accepter les effets indésirables qui sont acceptables.

M. le D^r KOUZAN. - J'ajoute deux ou trois précisions. J'ai discuté avec le centre de référence à Lyon qui a une assez grosse expérience.

Premièrement, le médicament est déjà utilisé depuis huit ans. Il y a un gros effet : il n'y a plus de chylothorax. Le chylothorax est une complication extrêmement difficile à gérer. Il faut drainer, décortiquer, etc. Depuis que le sirolimus est utilisé, il n'y a plus cette complication.

La tolérance est gérable. Pour répondre à la question du taux plasmatique, il y a eu des papiers des Japonais qui montraient que c'était un peu moins bien toléré chez les Japonais. Ils étaient pour une fenêtre basse, vers 5 ou 6. À Lyon, ils pensent qu'il faut se maintenir aux alentours de 8. Il y a des différences d'appréciation. Ce n'est pas la fourchette la plus basse, mais une fourchette moyenne basse.

Le rapport efficacité/tolérance avec des effets secondaires gérables fait qu'à Lyon, ils ont tendance à prescrire un peu au-delà des critères d'inclusion de l'étude princeps. Ils vont prendre en compte l'âge de la personne eu égard à la charge lésionnelle. Si quelqu'un a beaucoup de kystes et a la trentaine, ils seront plus enclins à lui proposer le traitement d'emblée pour éviter la dégradation plutôt que quelqu'un qui a le même nombre de kystes mais qui a 60 ans. Ce sont des cas d'espèce avec une variabilité énorme. La plupart des gens ont une LAM sporadique asymptomatique.

M^{me} le D^r DEGOS. - Cela retarde ou cela évite la transplantation pulmonaire ?

M^{me} le D^r HIRSCHI. - Sur un an de prescription, cela stabilise la fonction. Si on commence suffisamment tôt, on peut imaginer que cela l'empêche. Mais est-ce que tous les patients vont garder le sirolimus toute leur vie ? Théoriquement, cela devrait pouvoir l'empêcher.

M. le P^r GUILLOT. - Tu as évoqué ma question, Serge, mais tu n'y as pas répondu. Quel est le moment optimal pour proposer le traitement ? Est-ce que ce sont plutôt des critères cliniques sur le nombre de kystes ? Est-ce simplement un VEMS ? C'est une maladie évolutive, chez un patient donné, quand commencer ? Très tôt, chez les gens pas aussi symptomatiques avec un VEMS perturbé ou pas tant que cela ? Ou allez-vous attendre une dégradation que vous voulez stopper ? C'est ma question.

M^{me} le D^r HIRSCHI. - Je vous peux parler en tant que clinicienne. Au centre de référence, il y a certainement plus d'avis. Je pense qu'il est très difficile de faire accepter un traitement avec potentiellement des effets indésirables à un patient qui n'a pas de symptôme. Il y a le critère gêne fonctionnelle clinique. On peut aussi se caler sur le chiffre de 70 % de VEMS (celui de l'étude MILES) et sur le caractère de dégradation.

Il y a une étude qui vient de sortir qui a repris celle de MILES pour voir s'il y avait des facteurs prédictifs de déclin. La nouvelle de cette équipe qui date de février 2019 est qu'il y a un déclin cinq fois plus important en pré-ménopause (c'est une maladie hormonodépendante). Par contre, l'efficacité pré ou post-ménopause est identique. Enfin, il y aurait un marqueur biologique, qui est peut-être à étudier, le VEGF, témoin de l'activité de la maladie. À plus de 600, il y a plus de déclin et il y a plus de réponses sous traitement. Cela peut être des marqueurs ultérieurs pour être convaincus de mettre le traitement.

Je pense qu'il faut que les personnes soient symptomatiques et qu'il y ait la notion de détérioration et/ou VEMS inférieur à 70 %. C'est ce qui est dans les recommandations et dans l'AMM.

M. le D^r KOUZAN.- Il y a des situations où la prescription est « facilitée », quand il y a des épanchements pleuraux, deux, quand il y a des obstructions lymphatiques intra-abdominales et trois quand il y a des pneumothorax récidivants ou des pneumothorax. Après, effectivement, c'est un cas d'espèce. À Lyon, c'est une question entre l'âge, le nombre de décennies d'évolution potentielle et le nombre/taille de kystes à un âge donné.

M^{me} le D^r HIRSCHI.- Je peux juste ajouter une petite remarque sur les kystes. Je ne sais pas si c'est volontaire de la part de la HAS, mais il y a deux petites différences entre l'AMM et l'étude MILES. Tout d'abord, l'étude MILES concerne les LAM sporadiques et liées à la sclérose tubéreuse de Bourneville. Dans l'AMM, c'est uniquement les formes sporadiques. Pourquoi ? Probablement parce que dans les scléroses tubéreuses de Bourneville, on a un autre mTOR, l'évérolimus, qui a été étudié d'emblée dans les lésions cérébrales. Nous avons une alternative.

Dans la définition des patients inclus dans l'étude MILES, c'étaient des patients ayant des kystes et des arguments pour une LAM. Dans l'AMM, vous avez été plus gentils. Vous avez dit « atteinte pulmonaire » sans parler des kystes. Cela laisse la place indirectement à l'indication des chylothorax qui pourraient donner une altération de la fonction. Le clinicien pourra utiliser cela intelligemment.

M^{me} le D^r DEGOS.- À votre avis, est-ce que cette prescription doit être réservée au centre de compétence ?

M^{me} le D^r HIRSCHI.- Au moins à des centres universitaires. Je pense que le territoire est bien maillé en centres de compétence. Cela ne me choquerait pas. Est-ce qu'il y a des pertes de chance si cela ne passe pas ? On pourrait demander un avis en RCP, assortir cela à un niveau expert. Jusqu'où pousser le niveau d'expertise ? Je ne sais pas ce que vous en pensez.

M. le D^r KOUZAN.- Je pense que la primo prescription doit être faite en centre de compétence.

M^{me} le D^r HIRSCHI.- Cela ne me choquerait pas.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Par rapport à vos propos avant, en effet, l'AMM, ce n'est pas nous qui l'octroyons, mais elle est octroyée par l'Europe. Elle est large et plus large que les patients

inclus dans l'étude. D'après vos propos, nous devinons que c'est positif dans le sens où cela permettrait de traiter des patients qui ne sont pas prévus dans l'étude avec l'inconvénient que nous n'avons pas de données chez ces patients.

M^{me} le D^r HIRSCHI.- J'ai essayé de comprendre quel serait le patient qui aurait un VEMS à moins de 70 % sans kyste avec une LAM. Cela veut dire qu'il a des lymphangiomes histologiques quelque part. Pour que ce soit une LAM certaine ou probable, il faut qu'il y ait une histologie convaincante. Pour qu'il y ait une restriction, il faut qu'il ait quand même quelque chose : pneumothorax, chylothorax. On reste dans l'indication d'une maladie pulmonaire liée à la LAM. Cela ne me choque pas du tout, et cela permet d'avoir des chances supplémentaires de bénéficier de ce traitement efficace.

M^{me} le D^r DEGOS.- En prenant l'AMM et en prescription en centre de compétence, c'est relativement bien bordé.

M^{me} le D^r HIRSCHI.- Complètement.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci. Vous nous avez bien éclairés. Nous allons discuter entre nous.

(L'expert quitte la séance.)

M. le D^r KOUZAN.- J'ajoute un dernier point, puisque il me semble que le dossier est clair. Quand nous nous posons la question de l'intérêt de santé publique, nous sommes dans le cadre d'une prévalence faible. C'est vrai qu'il y a un impact sur la morbi-mortalité, il y a une amélioration du parcours de santé. Quand nous évitons des drainages des chylothorax et la greffe, il y a possiblement un impact. Je plaide pour l'existence d'un ISP compte tenu de ce tableau.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous devons regarder.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Si je reprends la grille, nous sommes dans une prévalence faible. La maladie est grave, de manière importante. Le besoin n'est pas couvert. Donc, vous êtes à droite, en haut. Il y a deux cas de figure possibles : soit le médicament apporte un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité, sans dégradation de la qualité de vie ou parcours de soin ; soit le cas n° 2, il y a une amélioration importante dans le parcours, sans dégradation de la morbi-mortalité.

M. le D^r KOUZAN.- C'est le cas 1.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous sommes renseignés. Nous allons voter. La firme demande une SMR important et une ASMR IV. Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité.

Ils demandent un ASMR IV.

(Il est procédé au vote.)

M. Le P^r GUILLOT.- Ils auraient demandé III, ils auraient eu III.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il n'y a pas de survie. Ils auront un ISP, donc ils seront sur la liste en sus.

M. Le P^r GUILLOT.- Ce sont des produits qui ont complètement transformé la vie de ces patients qui ont des anomalies liées au VEGF de manière spectaculaire, certes avec une tolérance qui est celle du sirolimus, mais c'est vraiment un saut qualitatif fort.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dans votre doctrine, il y a un détail qui est fait sur les niveaux d'ASMR. Il y a le I. Je ne le relis pas. Il y a le progrès thérapeutique important et modéré, donc le II et le III : « Un progrès thérapeutique important ou modéré peut être reconnu par la CT pour des médicaments qui ont démontré une supériorité associée à une efficacité clinique en termes de mortalité ou de morbidité dans un contexte de besoin médical insuffisamment couvert. La valorisation de cette efficacité peut être modulée positivement par un gain substantiel en qualité de vie et/ou tolérance. L'ASMR modérée ou importante sert à qualifier la valeur clinique ajoutée, selon son intensité, la qualité de la démonstration et la sévérité de la maladie ou du symptôme. Ainsi, la valorisation du progrès est d'autant plus élevée que la quantité d'effet, la qualité de la démonstration et la gravité de la maladie sont importantes. »

Pour l'ASMR IV, « l'ASMR mineure valorise un progrès de faible ampleur par rapport à l'existant. Elle traduit une démonstration et/ou une quantité d'effet (efficacité, qualité de vie, tolérance) non optimales au vu du contexte médical. Il peut s'agir d'un médicament ayant démontré une efficacité pertinente avec une légère et acceptable diminution de la qualité de vie ou de la tolérance. À l'inverse, il peut s'agir d'un médicament ayant une efficacité supplémentaire faible ou démontrée de façon non optimale mais associée à un gain en termes de qualité de vie ou de tolérance. Il peut également s'agir d'une amélioration majeure des conditions de soin démontrée ou attendue par la CT (c'est-à-dire une commodité d'emploi). »

M. Le P^r GUILLOT.- Dans le dossier, nous n'avons pas tout à fait les éléments pour le III, mais c'est le type de produit à revoir assez vite avec les données des centres de référence et comme outcom les greffes autologes. C'est un end point pertinent.

M. le P^r CLANET.- Vu le nombre de patients que cela représente, trois ou quatre, nous n'aurons pas cette réponse avant pas mal de temps quand même.

M. le P^r KOUZAN.- La meilleure réponse, c'est le suivi pendant huit ans dans les centres de référence.

M^{me} le P^r DEGOS.- Nous pourrions demander cela et réévaluer. Là, nous n'avons que le VEMS. C'est juste. Nous demandons. Nous votons l'ASMR et nous verrons les conditions.

Qui est pour l'ASMR IV ?

(Il est procédé au vote.)

M. le D^r KOUZAN.- Nous pouvons monter.

M^{me} le D^r DEGOS.- ASMR III ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR III : 7 voix

ASMR IV : 8 voix

Qui est pour un intérêt de santé publique ?

(Il est procédé au vote.)

ISP : unanimité.

Nous pourrions assortir cet avis de la prescription dans les centres de compétence et au cours d'une RCP, et on demande à revoir le produit avec le registre des centres de compétences avec en particulier les résultats sur le retard ou non-réalisation d'une greffe chez les patients avérés.
OK.