HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 avril 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations 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.

Seul l'avis

1. TEGSEDI – Observations écrites

M^me^ TRANCHE, pour la HAS.- M. Lengliné doit quitter la salle.

M. LE PRÉSIDENT.- Le contexte va être rappelé par [redacted]. Il devait y avoir une audition la semaine dernière. Ils ne sont pas venus. Pour prendre en compte leurs remarques, nous leur avons proposé d'en discuter aujourd'hui et d'examiner les points qu'ils auraient dû nous présenter et que la Commission a reçus. Nous avons envoyé tous les documents que nous avions à notre disposition concernant TEGSEDI, y compris un courrier d'hier apportant des données complémentaires. Nous avons dit que nous les évoquerions, sachant des données réellement nouvelles ne peuvent pas être prises en considération, mais vous avez la totalité du dossier.

[redacted], **pour la HAS**.- Le Président vient de rappeler la chronologie autour de cette évaluation pour TEGSEDI. Aujourd'hui, je vous présente les observations écrites correspondant à l'argumentaire envoyé de manière complémentaire hier.

Pour rappel, pour TEGSEDI, la Commission avait attribué, le 20 mars 2019, un SMR important, une ASMR de niveau IV, avait considéré que TEGSEDI n'était pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique et place TEGSEDI en deuxième intention chez les patients ne pouvant recevoir ONPATTRO. C'est l'avis rédigé actuellement.

Le laboratoire fait des observations sur l'ASMR, l'ISP et la place dans la stratégie thérapeutique.

Concernant l'ASMR, un premier point sur la tolérance : actuellement, nous avons rédigé l'avis en ciblant sur les soucis de tolérance constatés pour ce produit. Le laboratoire souhaitait présenter autrement en expliquant qu'elles étaient les mesures prises pour remédier à ces problèmes de tolérance en termes de thrombopénie et glomérulonéphrite.

Par ailleurs, un mécanisme d'action inexpliqué pour les thrombopénies : le laboratoire souhaitait indiquer qu'il s'agit d'un mécanisme d'action qui n'est pas d'origine médullaire et qui est en cours d'exploration.

Le bureau vous propose pour ses deux premiers points, sur la surveillance sur la tolérance, d'en discuter dans la stratégie thérapeutique mais de ne pas le développer dans l'ASMR, de juste être factuel sur les problèmes de tolérance ; et concernant le mécanisme d'action inexpliqué, indiquer qu'il est insuffisamment expliqué, que nous pouvons attendre d'autres preuves, mais qu'aujourd'hui, nous ne pouvons pas être plus précis.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous prenons en compte ce qui est exprimé par le laboratoire que ce n'est pas d'origine médullaire, que c'est en cours d'exploration, etc. Mais nous disons que le mécanisme d'action est insuffisamment expliqué.

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

[redacted], **pour la HAS**.- Sans détailler davantage à ce stade.

Nous ferons un bilan sur tous ces points. Il revient sur l'ASMR sachant qu'ONPATTRO était venu en audition en février, cela avait entraîné le changement des conclusions de la Commission. ONPATTRO a eu une ASMR III. TEGSEDI, même dans ses observations écrites, revendique également une ASMR III comme ONPATTRO. C'est un point qui devra être aussi rediscuté, revoté.

Je vous propose de balayer toutes les observations et de faire un point final sur les éventuels votes.

Concernant l'ISP, aujourd'hui, nous avons un libellé avec un impact modeste sur la qualité de vie. Le laboratoire demande un impact favorable sur la qualité de vie. Ce terme favorable est le même libellé qu'ONPATTRO.

Nous avons indiqué qu'il y avait une absence d'impact sur l'organisation des soins. Le laboratoire souhaite indiquer un impact positif puisque l'administration peut se faire au domicile du patient. Aujourd'hui, TEGSEDI n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique. Il souhaite que ce libellé soit changé également.

En comparaison, je vous montre comment sont rédigées les ISP pour TEGSEDI et ONPATTRO. À gauche, vous avez le libellé d'ONPATTRO. Dans l'ISP, on indique une amélioration du score mNIS alors que dans TEGSEDI, c'est une moindre dégradation de ce score. Pour ONPATTRO, on a un profil de tolérance que la commission a qualifié d'acceptable, et pour TEGSEDI, on a indiqué qu'il y avait un suivi nécessaire au niveau de la numération plaquettaire et de la fonction rénale. Nous revenons à ces mêmes points, l'impact favorable ou modeste en termes de qualité de vie, et nous avons un impact potentiel sur l'organisation des soins avec ONPATTRO et absence d'impact sur l'organisation des soins avec TEGSEDI.

Il y a ces points qui existent actuellement dans les différences entre les deux produits. Je reviens sur la slide avec ce que le laboratoire souhaite comme modification dans son avis pour TEGSEDI.

M. LE PRÉSIDENT.- Chaque notion est importante. Pour la qualité de vie, c'était modeste, et il y a les effets indésirables. Nous donnions l'intérêt de la voie sous-cutanée. Vous le voyez à gauche. Simplement, nous parlons d'absence d'impact sur l'organisation des soins. Eux parlent d'impact positif sur l'organisation des soins grâce à l'administration par voie sous-cutanée au domicile du patient. C'est la seule chose que nous pouvons discuter. Nous avons dit : absence d'impact ou impact modéré grâce à la voie sous-cutanée.

M. le Dr BLONDON.- Si j'ai bien compris, il y a une surveillance supplémentaire par rapport à ce qui est fait habituellement et ce qui est avec le comparateur. On pourrait même suggérer un impact négatif sur l'organisation des soins du fait de cette surveillance renforcée.

M. LE PRÉSIDENT.- Là, c'est sévère. Il y a l'impact négatif à cause du problème des plaquettes qui doit être dépisté systématiquement. Par contre, il y a la voie sous-cutanée qui est un

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

avantage. Nous avons pensé que cela se contrebalançait. Ce n'est pas équivalent en termes de poids, c'est pourquoi nous avons laissé « absence d'impact ».

M. le Dr KOUZAN.- Je ne vois pas de raison de changer. D'autre part, l'impact sur l'indice de qualité de vie, il y a une moindre amélioration que l'autre produit. L'un contrebalance l'autre. Il n'y a pas de comparabilité. Il n'y a pas de raison de le mettre au même niveau que l'autre produit.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce n'est pas notre intention.

Mme le Dr DEGOS.- Comme ils insistent sur la voie sous-cutanée, ne pouvons-nous pas mettre « l'absence d'impact sur l'organisation des soins malgré un schéma d'administration hebdomadaire »... On le prend en compte, mais il y a les autres inconvénients qui impactent la qualité de vie.

[redacted], **pour la HAS.**- Dans le libellé, l'absence d'impact était plutôt en faveur du produit. Pour ONPATTRO, nous avions un impact potentiel avec la perfusion toutes les trois semaines. La notion d'absence d'impact était déjà une petite valorisation.

Mme le Dr DEGOS.- Quand on dit absence d'impact, cela a un effet assez négatif.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous parlons TEGSEDI. Nous nous débarrassons de la comparaison systématique à ONPATTRO. Nous pouvons remplacer « avec » par « malgré ».

Mme GRANDE, pour la HAS.- En général, on ne va pas sur un qualificatif négatif/positif. Il vous est arrivé de nous demander cela. Du coup, l'idée de mettre « malgré un impact sur l'organisation des soins avec un schéma d'administration par voie sous-cutanée », cela reprend votre idée.

M. LE PRÉSIDENT.- Êtes-vous d'accord avec cela ?

Mme d'ANDON, pour la HAS.- J'ai avais compris que vous souhaitiez qu'on note qu'il n'y avait pas d'impact sur l'organisation malgré un schéma d'administration hebdomadaire par voie sous-cutanée.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Ce n'est pas pareil que ce que je viens de proposer.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est peut-être plus précis, et ça respecte davantage ce que vient de dire Hugues : en raison de la surveillance régulière des plaquettes, qui est une contrainte, mais grâce à l'administration sous-cutanée qui est un avantage, globalement, le bilan est nul : absence d'impact malgré un schéma d'administration hebdomadaire par voie sous-cutanée.

M. Le Pr MERCIER.- Dans l'éditorial des deux essais randomisés du *New England*, ils sont vraiment mis dos à dos et en parallèle. Il faudrait que ce soit une cote bien taillée entre les deux. J'ai l'impression que nous n'avons pas eu une approche tout à fait la même. Il faudrait qu'on égalise.

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

M. LE PRÉSIDENT.- Nous poursuivons.

[redacted], **pour la HAS**.- Sur la place dans la stratégie thérapeutique, nous avons cité les deux risques, thrombopénie et glomérulonéphrite, en mettant en bas de paragraphe un libellé en indiquant que la Commission rappelle qu'un suivi régulier de la numération plaquettaire est nécessaire. Le laboratoire souhaiterait que directement dans les deux points cités, thrombopénie et glomérulonéphrite, on indique tout de suite les surveillances adaptées.

Le bureau propose de garder la présentation qui a été faite dans le libellé actuel, avec les deux risques listés et en fin de section, indiquer que la Commission rappelle qu'un suivi régulier de la numération plaquettaire et une surveillance de la fonction rénale sont nécessaires.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous restons sur la position en acceptant la remarque du laboratoire sur la surveillance.

[redacted], **pour la HAS**.- Toujours dans le libellé de la place dans la stratégie thérapeutique, nous avons considéré l'existence d'une alternative, ONPATTRO, avec un profil de tolérance différent et considéré comme plus favorable avec des réactions au site à l'injection à court terme. Le laboratoire souhaiterait qu'on indique : s'administrant par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines avec une prémédication IV préalable de dexaméthasone disposant d'un profil de tolérance et de risques spécifiques.

M. le Dr KOUZAN.- C'est noyer le poisson.

M. LE PRÉSIDENT.- Je propose de rester sur notre libellé. Cela me paraît plus simple.

[redacted], **pour la HAS**.- Le point suivant concerne la conclusion dans la place dans la stratégie thérapeutique. Le laboratoire revient sur la conclusion de la Commission en date de janvier, avant d'avoir vu les observations de TEGSEDI.

Aujourd'hui, notre libellé est formulé ainsi : TEGSEDI est un traitement de deuxième intention chez les patients qui ne pourraient recevoir ONPATTRO. Je ne relis pas ce que la Commission avait écrit la première fois où on avait considéré que les deux produits ne pouvaient pas être situés l'un par rapport à l'autre. Nous proposons de maintenir le libellé actuel.

M. LE PRÉSIDENT.- Le second vote sur ONPATTRO avait tenu compte justement des effets cardiaques bénéfiques. Dans la mesure où il était mieux toléré, cela expliquait pourquoi nous considérions que TEGSEDI était un traitement de deuxième intention. C'était l'explication du vote de la Commission.

Quand ils disent qu'il n'y a pas de comparaison directe et on ne peut pas les situer l'un par rapport à l'autre, on est d'accord : il n'y a pas eu de comparaison directe. Nous ne le situons pas à proprement parler au plan statistique l'un par rapport à l'autre. Nous considérons qu'avec l'un, nous avons des effets indésirables que nous n'avons pas avec l'autre et que nous avons des

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

effets bénéfiques que nous n'avons pas avec l'autre. Cela suffit pour nous pour dire qu'il y a un traitement de première intention ou un traitement de deuxième intention.

M. le P[r] DAUBERT.- Un rappel sur l'atteinte cardiaque. Dans les deux études, il y avait une étude échocardiographique, prospective, séquentielle qu'avait porté sur une partie de la population et qui avait fait l'objet d'une analyse centralisée. Méthodologiquement, cette étude était tout à fait satisfaisante. Il faut rappeler que sous ONPATTRO, il y avait une diminution significative de l'épaisseur pariétale et une amélioration des autres paramètres échocardiographiques quand dans l'étude sur TEGSEDI, il n'y avait pas de variation significative de ces paramètres. C'est certes exploratoire, mais les études étaient réalisées dans les mêmes conditions, méthodologiquement satisfaisantes, ayant un caractère exploratoire significatif.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour cette précision qui conforte ce que je viens de dire et notre avis précédent.

M. le D[r] BLONDON.- Je rappelle un élément qui m'avait frappé quand nous avions vu ces dossiers. Dans l'étude de TEGSEDI, le bras initial, l'étude comparative de la première année, il y avait cinq décès dans le bras traitement contre zéro décès dans le bras placebo. C'est à mes yeux un signal potentiel.

M. LE PRÉSIDENT.- Êtes-vous d'accord pour maintenir le libellé actuel ?

M. le P[r] NIAUDET.- Quels seraient les patients qui ne pourraient pas recevoir ONPATTRO ? Quelles seraient les contre-indications potentielles ?

M. LE PRÉSIDENT.- Le prescripteur a deux médicaments à sa disposition. Je ne sais pas quel est peut-être... La réactivité individuelle au traitement, la mise à disposition des deux traitements.

M. le P[r] CLANET.- Nous pouvons demander à TEGSEDI ce qu'il faut faire quand il y a une thrombopénie.

M[me] le D[r] DEGOS.- Cela laisse la possibilité au malade sous ONPATTRO qui ne répond pas d'utiliser TEGSEDI.

[redacted] **pour la HAS**.- C'était pour appeler les principales revendications. Le laboratoire avait un IV demande un III. Il n'avait pas d'ISP et demande un ISP. Il était en deuxième intention et demande la première intention. Je ne sais pas s'il faut revoter.

M[me] TRANCHE, pour la HAS.- Si !

M. LE PRÉSIDENT.- Vous avez reçu un courrier hier. Ce courrier rappelle les notions que nous venons de voir : c'est-à-dire la défense du niveau d'ASMR, de la stratégie thérapeutique, de l'absence de comparaison directe, mais je vous ai dit que l'évaluation respective des deux médicaments n'était pas liée à une comparaison directe, mais à l'efficacité de l'un et de l'autre

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

et aux effets indésirables de l'un et de l'autre, la notion de stratégie thérapeutique avec la notion de première intention ou deuxième intention.

Ils insistent, pour la thrombopénie, sur le fait que maintenant, ils préconisent la surveillance régulière du taux de plaquette, et donc, le risque de thrombopénie sévère, pour eux, est nettement moindre.

Ils précisent enfin qu'il y a un suivi dans une ATU de cohorte, dont nous n'avons pas parlé. Le jour où nous avions examiné le produit, il y avait un patient dans cette ATU. Là, il y en a six. Cela veut dire que nous aurons, en termes de suivi, des données complémentaires relativement rapidement, si les données de l'ATU sont convenablement colligées, ce que nous espérons.

[redacted], **pour la HAS**.- Dans les documents complémentaires que le laboratoire a transmis hier (et que nous vous avons transmis hier soir), il y a un rapport complémentaire sur les thrombopénies dans le cadre des études. Ils expliquent que suite au premier cas de thrombopénie, ils ont mis en place le suivi de NFS pour tous les patients. Suite à cela, il n'y a pas eu de nouveau cas grave èntraînant les décès. C'est notamment cela qu'il y avait dans les documents.

M. LE PRÉSIDENT.- Comme ils se comparent régulièrement à ONPATTRO, ils parlaient recrutement dans les deux groupes, en disant que la sévérité des patients n'était pas exactement la même dans les deux études, ce qui est vrai. Sur l'administration sous-cutanée et l'avantage que cela représente en termes de prise en charge, ils le signalent dans la dernière partie du courrier.

Nous avons fait l'inventaire de tout ce que nous avons à notre disposition. Vous avez eu toutes les copies. C'est ce qu'ils l'auraient présenté, s'ils étaient venus, à l'évidence.

Aux décisions qu'il nous revient de prendre, l'ASMR actuelle est IV. La revendication du laboratoire est un ASMR III. Qui est pour un ASMR III ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : unanimité.

Ils demandent un intérêt de santé publique. Il faut savoir si compte tenu de ce que l'on vient de voir, en termes d'avantages, d'effets bénéfiques, mais aussi d'effets indésirables, il y a un ISP. L'élément qui pourrait être en faveur d'un intérêt de santé publique, c'est la prise en charge et les soins facilités avec TEGSEDI. Pour les autres éléments entrant en ligne de compte pour avoir un ISP, je n'en vois pas beaucoup.

Souhaitez-vous vous exprimer ?

(Réponse négative)

Qui est pour un ISP ?

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

(Il est procédé au vote.)

Contre : unanimité.

On peut préciser que cela n'a pas d'incidence sur la mise à disposition du produit. Le comparateur est ONPATTRO qui a un III avec un ISP.

La place dans la stratégie thérapeutique, nous avons dit que le libellé actuel était en deuxième intention avec ONPATTRO. Nous avons rappelé pourquoi. Eux souhaitent première intention comme ONPATTRO. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

Maintien de la seconde intention : unanimité.

Merci beaucoup.

Nous avons vu l'entièreté du dossier.

Êtes-vous d'accord pour adopter aujourd'hui ?

(Réponse positive)

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