



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 30 juin 2021

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.

1. DEFITELIO – Examen – Réévaluation SMR et ASMR

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n’y a pas de déport. Concernant Audrey Payancé, qui est notre experte, il n’a pas été identifié de lien susceptible de la mettre en situation de conflit d’intérêts. Je la fais entrer.

(Audrey Payancé rejoint la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour, Madame Payancé. Merci de nous rejoindre et de nous accorder un peu de temps. Nous allons cet après-midi évaluer DEFITELIO, qui va d’abord nous être présenté par un chef de projet. Ensuite, nous vous donnerons la parole puis à Étienne Lengliné, qui est notre expert interne à la commission de la transparence.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Il s’agit de la réévaluation de la spécialité DEFITELIO, défibrotide, une solution concentrée à diluer pour perfusion dans le traitement de la maladie veino-occlusive hépatique sévère. C’est une réévaluation suite à la demande de la commission. Pour rappel, dans son avis d’inscription de juillet 2014, la commission avait attribué à DEFITELIO un service médical modéré, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique du traitement de la MVO et pas d’ISP.

Cet avis était conditionnel, la commission devant réévaluer DEFITELIO sur la base de données de survie et de tolérance (nature, fréquence et sévérité des événements indésirables), obtenues chez tous les patients nouvellement traités. Pour répondre à la demande de la commission, une étude post-inscription, observationnelle, multicentrique, a été mise en place sous la forme d’un observatoire national exhaustif des patients traités par DEFITELIO. Il s’agit du registre DEFIFrance. Les données de ce registre ont été fournies par le laboratoire.

De plus, un suivi national de pharmacovigilance est instauré depuis sa commercialisation. Lors de la présentation du second rapport par le CRPV, le comité scientifique de l’ANSM a décidé de clôturer l’enquête nationale de pharmacovigilance concernant DEFITELIO.

À l’occasion de cette réévaluation, le laboratoire sollicite la réévaluation du service médical rendu et de l’ISP. Le laboratoire demande un SMR important — il est actuellement modéré — et un ISP. Il n’y a pas de demande de modification de l’ASMR. Pour cette réévaluation, le laboratoire a fourni les données suivantes :

- les résultats finaux de l’étude 2006-05, dont les résultats intermédiaires ont été précédemment évalués par la CT ;
- les résultats intermédiaires du registre post-inscription DEFIFrance, une étude post-inscription observationnelle multicentrique dont l’objectif était d’évaluer la survie, la sécurité d’emploi et le devenir des patients atteints d’une MVO hépatique sévère post-transplantation de cellules souches hématopoïétiques et traités par DEFITELIO ;
- les résultats de l’étude européenne de tolérance EBMT-PASS.

Le laboratoire a également fourni les rapports du CRPV de Lyon dont l'objectif était de présenter les données de pharmacovigilance disponibles au niveau national et international depuis l'obtention de l'AMM de DEFITELIO dans le cadre d'une enquête nationale de pharmacovigilance.

Je vous remercie.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Madame Payancé, c'est à vous.

Audrey Payancé.- Bonjour à tous. Je présente les conclusions du rapport, c'est cela ? Je ne suis pas très bien.

Pierre Cochat, le Président.- C'est comme vous le souhaitez. Tout dépend si c'est une conclusion de deux lignes. Nous vous laissons apprécier ce qui vous semble utile de nous communiquer après ce rapport.

Audrey Payancé.- Le syndrome d'obstruction sinusoïdale reste une maladie très rare, dans un contexte un peu particulier, avec des patients très fragiles. Il n'y a pas vraiment d'option thérapeutique spécifique en dehors de DEFITELIO. Tout cela est à prendre en compte. Nous avons quand même des soins de support qui s'améliorent depuis les dernières années, ainsi que la gestion des facteurs de risque des patients. Nous saurons de mieux en mieux les éviter et éviter les syndromes d'obstruction sinusoïdaux.

À la vue des études récentes qui ont été proposées pour cette réévaluation, en ce qui concerne la tolérance et l'efficacité, il y a quand même plusieurs choses que je voulais signaler avant de donner les résultats, principalement pour les études DEFIFrance et EMBT France. Ce sont des études qui comportent pas mal de faiblesses méthodologiques et statistiques, un peu comme le premier rapport, puisqu'il n'y a pas de groupe comparatif très approprié et il n'y a évidemment pas de randomisation.

Les populations incluses ne correspondent pas aux populations de l'AMM, puisque ce n'est pas uniquement focalisé sur les patients après transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Ce n'est pas essentiellement sur les patients qui ont des formes de SOS sévères. Ce n'est pas tout à fait pour cela que les études avaient été désignées initialement, pour vérifier, en termes d'efficacité, que l'on avait raison d'utiliser ce traitement pour ces patients. Il y a donc quand même un problème de design au début.

Dans DEFIFrance, le nombre de patients d'intérêt était estimé à 200, et il n'a pas été tout à fait inclus. Il y a également des patients qui ont été inclus à la fois dans DEFIFrance et dans EMBT France, donc des patients qui sont les mêmes.

En termes d'efficacité, ils retrouvent des résultats avec une réponse pour le SOS grâce au traitement par DEFITELIO de l'ordre de 58 % environ, ce qui paraît être un peu plus important que les chiffres retrouvés dans les études précédentes, mais il est difficile de conclure quoi que ce soit parce qu'il y a pas mal de biais dans ces résultats, notamment une meilleure prise en charge comme je le disais tout à l'heure. Il est assez difficile de conclure en disant qu'il y a vraiment des choses mieux. En tout cas, il y a une réponse au traitement qui paraît correcte,

même si on ne peut pas vraiment la comparer aux chiffres antérieurs et qu'il n'y a pas de groupe de comparaison ou quoi que ce soit.

Pour l'efficacité, on reste sur des niveaux de preuve assez faibles. Pour moi, les deux études qui ont été présentées, en ce qui concerne l'efficacité pour les formes sévères de SOS, ne changent pas grand-chose par rapport aux conclusions du premier rapport. Il faut en plus souligner que ce sont à chaque fois des études qui sont faites sur les enfants et les adultes, donc ce sont des populations assez hétérogènes. Les conclusions sont donc toujours à prendre avec des pincettes, je pense.

En ce qui concerne l'utilisation de ce médicament en prophylaxie, pour moi on ne peut pas vraiment conclure avec les deux études qui ont été présentées récemment. Il y a une étude de phase 3 qui était bien menée, dans le Lancet, chez les enfants pour la prophylaxie, qui avait déjà été discutée dans le premier rapport. Après je ne connais pas très bien la pédiatrie, etc. Ce que je peux dire, c'est que concernant la prophylaxie chez l'adulte, je n'ai pas d'informations, d'après les dernières données, qui puissent modifier l'indication de DEFITELIO actuellement.

Concernant la tolérance, pour finir, l'intérêt des données présentées est que nous avons un recul un peu plus important, puisqu'il y a 5 ans de recul. Il y a plus de patients traités. Manifestement il n'y a pas d'alerte supplémentaire sur un problème de tolérance de DEFITELIO à cette dose chez les adultes et chez les enfants. Après, c'est pareil, ce sont des populations qui ont eu un syndrome d'obstruction sinusoidal a priori et qui ont été traitées par DEFITELIO, mais il y a des adultes, des enfants, des sévères et des non sévères, la prophylaxie, pas de prophylaxie. Méthodologiquement, ce n'est pas exceptionnel, mais on peut dire qu'il n'y a pas d'alerte majeure avec plus de recul et plus de patients. En termes de tolérance, je pense que c'est à peu près similaire à ce qui a été dit à la première commission.

Après, je pense qu'il faut quand même signaler que les effets secondaires sévères liés au traitement dans cette population ne sont pas négligeables. Il y a quand même une incidence qui est de l'ordre de 15 à 20 % d'effets indésirables graves liés au traitement, et en pratique courante médicale, ce qui serait quand même très important, ce serait d'avoir des informations plus précises que ce que l'on a dans les rapports qui sont exprimés en classes d'organes. Par exemple, nous voudrions avoir des informations sur la façon d'utiliser DEFITELIO en pratique avec des gestes invasifs qui sont fréquemment faits chez ces patients, comme les posés de cathéters centraux, les ponctions d'ascite ou les biopsies transjugulaires. Nous voudrions également avoir des informations de tolérance chez des patients qui reçoivent de façon concomitante, parce que c'est fréquent, des HBPM voire des antivitamines K. Je trouve qu'il manque un peu de précisions, depuis le début, sur l'utilisation de DEFITELIO chez ces patients.

Au total, je n'ai pas d'élément qui justifie, en tout cas à mon sens, de modifier les conclusions qui avaient été faites initialement lors du premier rapport.

Je vous remercie.

Pierre Cochat, le Président. - Très bien. Étienne ?

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Je vais suivre les recommandations que nous venons de nous donner. Je n'ai vraiment pas grand-chose à ajouter. Je suis totalement en ligne avec ce qui vient d'être dit. En gros, la MVO est une situation qui est vraiment redoutée quand on fait une greffe de moelle. Maintenant, on sait quand même faire des greffes de moelle avec moins de risques, avec notamment l'utilisation de fortes doses d'alkylant, lorsqu'on fait deux alkylants en même temps avec busulfan + ENDOXAN, quand on fait une deuxième greffe, quand on fait une greffe après l'utilisation de certains médicaments qui sont très pourvoyeurs comme inotuzumab ou MYLOTARG. On sait que ce sont des situations très à risque donc le premier élément est d'essayer de faire en sorte que cela ne survienne pas puisque c'est une maladie induite par l'homme et par les traitements.

Après, quand cela survient, il y a en effet plusieurs niveaux de gravité. Cela peut être très sévère, associé à une défaillance multiviscérale. Ce sont des patients de réanimation. L'évaluation initiale avait été faite dans un contexte d'incertitude importante lié à l'absence de disponibilité d'études comparatives. On a mis une évaluation conditionnelle à l'obtention de nouvelles données pour avoir plus de recul pour mieux déterminer la mortalité, mais cela ne change pas le fait que l'on reste sur une évaluation non comparative et que du coup, la quantité d'effet du médicament reste très incertaine et très compliquée pour toutes les raisons qui viennent d'être évoquées.

La deuxième chose, c'est qu'il y a une utilisation hors AMM massive, puisque cela correspond à plus de la moitié des indications en prophylaxie qui non seulement n'est pas tellement supportée par des preuves, mais en plus, comme ça vient d'être dit, c'est un traitement qui a potentiellement des effets secondaires. Ce sont des patients qui sont souvent très thrombopéniques. Cela veut dire que quand ils sont sous DEFITELIO, il faut les transfuser plus en plaquettes pour éviter le saignement et avoir des seuils transfusionnels plus élevés. C'est un vrai problème. Je sais que nous nous prononçons plutôt dans l'AMM, mais je pense qu'il est important que nous mentionnions qu'il y a des règles de bon usage à rappeler concernant l'utilisation de ce médicament.

Sinon, pour ce qui est de la réévaluation, je suis assez d'accord que nous avons demandé des données complémentaires, on nous a fourni ces données complémentaires, ces données complémentaires sont en ligne avec l'évaluation initiale, donc je serais plutôt pour ne pas tellement changer l'évaluation initiale. En tout cas, ces données ne me semblent pas modifier ce qui avait été dit initialement. Je m'arrête là, parce que je pense que tout a été dit.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Puisque j'ai des experts, puis-je vous poser une question ? Quel est le lien de parenté entre la microangiopathie thrombotique et la MVO ? Pour moi, c'est un peu pareil sur le plan histologique.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- La MVO est vraiment une maladie hépatique, une maladie de l'endothélium. Je vais laisser répondre l'expert hépatologue, ce sera peut-être plus logique.

Audrey Payancé.- Il n'y a pas vraiment de thrombose. Je ne suis pas experte pour cela, mais je crois que la microangiopathie thrombotique est vraiment une maladie thrombotique. Là, c'est vraiment une destruction des cellules endothéliales sinusoidales intrahépatiques et du

coup, il y a une obstruction qui n'est pas du tout thrombotique. C'est vraiment une obstruction mécanique.

Après, pour nous, c'est presque une maladie chronique parce que si les patients n'en décèdent pas, on ne sait pas du tout l'évaluer avec des chiffres, mais il y a des patients qui gardent des séquelles chroniques très longtemps et qui développent de vraies maladies hépatiques, des hypertensionnelles à distance. On a des patients qui ont des maladies chroniques hépatiques dans les suites. Il y a donc non seulement l'aigu, mais il y a le chronique derrière qui n'est vraiment pas négligeable dans cette pathologie. Pour répondre à votre question, je pense que la grosse différence, c'est que ce n'est pas du tout une maladie prothrombotique.

Pierre Cochat, le Président.- Oui et non, parce que le point de départ, c'est quand même une endothéliopathie. Nous n'allons pas nous étendre là-dessus. Il y a une question de Serge Kouzan.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, c'était dans le fil de cette discussion. Quel est le mécanisme d'action de cette molécule, et est-elle utilisée dans d'autres pathologies, endothéliales ou hépatiques ?

Audrey Payancé.- Pour des pathologies hépatiques non. Je ne sais pas très bien répondre à la question pour la physiopathologie de ce médicament.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Je ne crois pas qu'il y ait d'autres indications ni d'autres développements. Sur le mécanisme d'action, je ne sais pas très bien comme cela fonctionne, j'avoue.

Pierre Cochat, le Président.- Je crois qu'au départ, c'est du venin de serpent.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- C'est cela.

Pierre Cochat, le Président.- La molécule initiale, c'est du venin de vipère. Françoise ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est pour souligner ce qui a déjà été dit par Audrey et Étienne. Dans une étude post-inscription, 70 % des patients ont été traités en dehors des indications qui avaient été retenues, et cela pose un vrai problème dans l'utilisation de ce médicament.

Pierre Cochat, le Président.- Jean-Christophe Lega ? C'était un commentaire par rapport au mien je pense.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Cela ressemble plus à la sclérodermie qu'au MAT.

Pierre Cochat, le Président.- Il y a encore de quoi discuter sur le plan nosologique.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il y a une réponse du chef de projet.

Pierre Cochat, le Président.- Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'avais une question sur les critères d'évaluation de la réponse. Vous paraissent-ils pertinents, dans ces études, et notamment au regard des évolutions chroniques potentielles de la maladie, si nous avons du recul ?

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Le critère qui était utilisé dans l'observatoire, c'était la mortalité à J100. C'est un critère pertinent compte tenu de la gravité de la maladie.

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'imagine qu'après une greffe, ils ne meurent pas que de cela.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Lorsque tu as une MVO, je pense que cela surpasse tous les autres risques de la greffe, mais c'est vrai qu'à plus long terme, il y a quand même un certain nombre d'autres risques liés à la greffe et liés à la maladie hématologique sous-jacente qui vont intervenir dans les risques auxquels sont exposés les malades. C'est probablement plus compliqué d'avoir une évaluation à plus long terme. C'est quand même une maladie aiguë, donc il me semble assez logique de prendre des critères de jugement à court terme.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- La mortalité précoce post-greffe est quand même largement liée à la MVO, quand il y en a une.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Oui. C'est vraiment très grave. Cela surpasse le reste.

Pierre Cochat, le Président.- Y a-t-il d'autres questions à l'experte ? A priori, non. Nous vous remercions beaucoup pour votre temps et vos réponses à nos questions.

Audrey Payancé.- Merci beaucoup, bon après-midi à tous. Au revoir.

(Audrey Payancé quitte la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Je ne sais pas s'il y a d'autres commentaires du chef de projet ou Étienne.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- C'est un dossier faible. Je trouve que c'est une bonne illustration de ce que l'on peut demander comme étude et qui ne résout pas vraiment les incertitudes que l'on a lors de l'évaluation initiale. C'est sûr que c'était prévisible que nous n'aurions pas plus d'éléments. Nous sommes rassurés parce que c'est concordant avec les données de l'évaluation initiale. Il n'y a pas de choses surprenantes qui viennent de ces nouvelles cohortes.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est rassurant, mais il y a quand même 70 % des gens qui sont hors AMM.

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Cela veut dire que 70 % des patients sont traités avec un médicament qui a montré par ailleurs sa futilité dans une étude. Je trouve que c'est quand même un sujet.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais la plupart des indications hors AMM sont en prophylaxie.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui, mais justement, cela veut quand même dire qu'il faudrait que nous revenions sur cette notion en disant que la prophylaxie ne sert à rien et qu'il faut arrêter.

Pierre Cochat, le Président.- Nous n'avons pas les éléments pour le dire. On ne sait pas, on ne sait rien sur la prophylaxie.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Si, il y a une étude qui vient de montrer qu'il y a futilité. Ils ont arrêté pour futilité.

Pierre Cochat, le Président.- As-tu vu cette étude ? Je ne l'ai pas vue.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je pense qu'elle a été vue dans l'évaluation.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, elle est citée par le chef de projet dans le rapport, mais je ne l'ai pas vue.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Ils n'ont pas publié l'étude de phase 3. Par contre, ils nous l'ont transmise. Nous leur avons demandé de nous transmettre le rapport mais nous ne savons pas pour l'instant s'ils ont prévu de publier les données.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Il faudrait simplement que nous soulignons qu'il faut l'utiliser dans le cadre de l'AMM.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est clair. Je me tourne un peu vers Françoise et Étienne. C'est quand même surprenant que ce soit tellement utilisé en prophylaxie par des cliniciens pointus, habitués à des maladies lourdes et graves, et que l'on continue sans avoir de preuve, au moins au sein de vos communautés.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Étienne, réponds. C'est utilisé par les greffeurs, pas par les hépatologues, parce que les hépatologues n'interviennent pas avant la greffe, en amont. Ce sont donc les hématologues qui sont responsables de leur mésusage.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis désolé de la question, Étienne.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Je ne le prends pas pour moi.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Non, je parle des greffeurs.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Le dossier est-il repassé à l'EMA ? Il y avait normalement une révision du dossier prévue lors de l'AMM originale.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Il ne me semble pas. C'était une AMM conditionnelle où il y avait la mise en place de registres. Les données des registres ont été fournies et transmises, mais pour l'instant il ne me semble pas qu'il y ait eu de réévaluation. Par contre, il y avait un suivi, une enquête nationale de pharmacovigilance en France qui a été clôturée, suite à ces données qui pour eux ne nécessitaient pas de modifier le RCP ou l'AMM de DEFITELIO.

Pierre Cochat, le Président.- Je propose que nous votions. La proposition du Bureau rejoint complètement celle d'Étienne, c'est-à-dire de maintenir les conclusions antérieures, à savoir une absence d'ISP, un SMR modéré et une ASMR IV.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour le maintien des conclusions précédentes.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Pour la discussion de la lettre, je ne pourrai probablement pas la faire avec vous. Je vais devoir partir vers 16 heures. Là, nous avons un expert donc nous ne pouvons pas le faire attendre et cela risque d'être un dossier un peu long. Soit vous trouvez un créneau après, soit nous prévoyons un petit moment lors de la prochaine CT pour en parler. C'est embêtant parce que je voulais aller assez vite.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Non, je ne pense pas. Je pense que c'est mieux que ce soit à la prochaine CT.

Pierre Cochat, le Président.- Je pense que ce qui est important, c'est que nous ayons avancé pour le renouvellement de la CT. Si nous n'avons pas réglé le problème avant, ce n'est pas très grave. Il faudrait que nous puissions être en ordre de marche sur vos propositions au plus tard pour le renouvellement. Je ne sais pas ce que vous en pensez, mais c'est probablement ce que voudront faire la présidente et les autres présidents de commission. Nous prévoyons cela lors d'une prochaine CT.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Pour finir avec DEFITELIO, à la suite du vote, êtes-vous d'accord pour l'adopter aujourd'hui ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, tout à fait.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais aussi vous proposer, pour l'usage hors AMM, de bien le préciser dans la place dans la stratégie, en faisant éventuellement une recommandation en plus dans l'avis pour que cela ressorte et rappeler le bon usage.

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Merci.