



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 1^{er} juin 2022

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. ATGAM - Examen — Post-AMM — Première demande

Pierre Cochat, Président.- Nous rappelons l'experte. Nous allons voir l'accès précoce.

(Fiorenza Barraco rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Nous allons voir l'accès précoce. Je ne sais pas si le chef de projet nous refait une présentation sous l'angle d'accès précoce. Je ne sais pas si c'est utile ou pas. Est-ce que tu l'avais prévu ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je vais juste rappeler l'indication et le contexte rapidement. Nous avons reçu une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM pour ATGAM 50 milligrammes par millilitre dans son indication d'AMM, qui est le traitement des formes modérées à sévères d'aplasie médullaire acquise d'étiologie immunologique connue ou suspectée, chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus qui ne peuvent pas recevoir une greffe ou pour lesquels un donneur n'est pas disponible.

Pour la demande d'accès précoce, nous avons reçu le rapport du Professeur Jean-Hugues Dalle qui vous a été transmis. Nous avons aussi sollicité l'expertise du Docteur Fiorenza Barraco, et nous avons une contribution de l'association HPN Aplasie médullaire. Je laisse la parole au Docteur Barraco.

Fiorenza Barraco.- C'est la première fois que je fais ce genre de choses, donc guidez-moi un peu et dites-moi s'il faut que je refasse un point.

Pierre Cochat, Président.- Il y a des critères précis. Il y a quatre critères sur lesquels nous devons nous prononcer. Peut-être que le chef de projet peut mettre la diapositive des quatre critères pour que Madame Barraco puisse les voir.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui.

Pierre Cochat, Président.- Il y a l'aspect maladie rare, grave ou invalidante. Là, c'est le cas, c'est factuel. Ensuite, il faut que nous nous prononcions sur le fait qu'il n'y ait pas de traitement approprié dans l'indication revendiquée par le laboratoire, que le médicament est présumé innovant dans l'indication revendiquée et que la mise en œuvre du traitement dans l'indication en question ne peut être différée.

Pourriez-vous commenter ces points ? Jean-Hugues Dalle a déjà répondu au caractère innovant dans sa conclusion. Peut-être que vous avez des points à nous préciser sur ces quatre questions.

Fiorenza Barraco.- Pour le premier critère, bien entendu la maladie est grave et rare, et invalidante. Il n'y a aucun doute là-dessus.

Il n'y a pas de traitement approprié dans l'indication revendiquée par le laboratoire, le traitement alternatif étant la thymoglobuline dans l'indication précise, c'est-à-dire chez des patients qui ne peuvent pas aller à la greffe et qui n'ont pas de donneur HLA-compatible. Bien

entendu, les résultats des divers essais thérapeutiques prospectifs qui ont été faits démontrent que le sérum antilymphocytaire de cheval est bien supérieur, en termes de réponse, par rapport à la thymoglobuline.

Le médicament est-il présumé innovant ? C'est un médicament qui est utilisé depuis maintenant 2011 dans l'indication, donc l'innovation est quand même très relative. C'est actuellement le standard de traitement de cette pathologie hors allogreffe.

La mise en œuvre du traitement dans l'indication revendiquée ne peut pas être différée, tout est à fait. Je suis bien d'accord sur le fait que le traitement d'une aplasie médullaire sévère ou très sévère demande une prise en charge rapide, des décisions thérapeutiques rapides également.

Dès que l'on a l'information concernant la disponibilité ou non du donneur, le traitement immunosuppresseur doit être réalisé dans les meilleurs temps possible, d'autant plus que nous savons très bien que différer le traitement a un impact pronostique. On sait très bien que les patients qui ne sont pas traités rapidement ont une évolution plus défavorable par rapport aux patients qui sont traités rapidement, d'autant plus s'ils sont dépendants transfusionnels, et donc par exemple s'ils deviennent réfractaires aux transfusions plaquettaires.

Je suis tout à fait d'accord sur ces critères sauf sur l'innovation, qui est quand même très relative dans un contexte de traitement utilisé qui est devenu un standard depuis 11 ans.

Pierre Cochat, Président.- Nous avons une contribution d'association. Jean-Pierre, c'est toi qui nous la rapportes.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CTS. Oui. HPN est une association non agréée qui a 300 adhérents et qui touche environ 1 000 personnes via les réseaux sociaux. Ils ont fait une contribution à partir de 35 témoignages de 25 patients et 10 aidants. Il y a une partie assez longue sur l'impact de la maladie. Je ne peux pas tout lire, mais on sait qu'il y a un impact variable sans doute en fonction du taux de réponse.

Il faut retenir qu'il y a un effet d'annonce sur une maladie qui engage le pronostic vital, avec des effets évidemment importants en termes d'impact, non seulement la fatigue liée à la maladie, mais aussi un impact psychologique, qui va durer et impacter pas mal de patients, notamment en lien avec la permanence du risque infectieux et un certain degré de fatigue.

Sur leur échantillon, 45 % des patients ont développé la maladie à l'âge adulte et 50 % estiment qu'il y a eu un impact sur la vie de leurs proches. Il y a un impact assez variable, comme je vous l'ai dit, puisque tous les patients sont traités.

Sur les traitements, c'est assez intéressant puisqu'ils disent qu'ils ont des difficultés à exploiter les informations parce que ce sont des patients polymédiqués avec pas mal de switches. Ils décrivent un chemin long et difficile pour la plupart des patients, avec des adaptations de traitement très variables en fonction des réponses et des personnes. Ils disent que le choix du traitement se fait au cas par cas et que plusieurs médicaments sont associés, ce qui rend difficile l'identification des effets bénéfiques ou indésirables de l'un et l'autre.

Ils citent la cyclosporine, qui est évidemment le médicament le plus fréquemment cité. Ils disent qu'elle est fréquemment associée au sérum, qui est le traitement de référence. On trouve aussi des antiviraux et des antibiotiques. La cortisone est citée à plusieurs reprises, également pour ses effets secondaires, et elle a l'air d'être très souvent associée au sérum, en fin de compte. Sont cités l'alemtuzumab, pour peu de patients je pense, et l'eltrombopag que nous avons vu, avec une interrogation sur les effets secondaires qui pour certains sont assez importants, et, disent-ils, non répertoriés. Il y a évidemment l'allogreffe.

Ce qui revient aussi, c'est l'insuffisance de support psychologique, qui ressort à plusieurs endroits.

Sur le médicament, les répondants évoquent une amélioration majeure pour les trois quarts d'entre eux, avec un succès du traitement et une remontée plus ou moins rapide de toute ou partie des lignées sanguines, et avec un impact important sur la qualité de vie avec une baisse, voire un arrêt des transfusions. Pour certains, ils le voient comme ayant permis d'éviter la greffe de moelle osseuse dans quelques réponses. Une personne signale le côté indolore du traitement.

Par contre, dans les inconvénients, ils décrivent le traitement comme lourd et même violent dans les quatre jours de traitement, puisque c'est en hospitalisation. Cela induit de la fatigue, des effets secondaires, mais c'est utile puisque les résultats sont là. La réaction allergique est citée et dans les autres effets secondaires, comme je le disais, l'adjonction des corticoïdes sort pas mal. Il y a une fatigue persistante de quelques jours après le SAL.

Ils n'ont pas eu le PUT-RD. Ils ne connaissent pas particulièrement de PROM. Dans les informations essentielles à suivre sont cités les effets secondaires liés à la corticothérapie associée notamment.

En conclusion, pour eux c'est un standard de soins, cela répond aux besoins des patients, ce n'est pas curatif au même titre qu'une greffe mais c'est indispensable. Cela permet de moins dépendre des transfusions, et évidemment d'écarter le risque vital. Il permet de pallier le manque de donneurs de moelle osseuse quand il n'y a pas de compatibilité HLA dans la fratrie, et d'éviter pour certains le protocole lourd et risqué de la greffe.

Pierre Cochat, Président. - Très bien, merci. Albert ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT. - J'ai deux questions pour Madame Barraco par rapport à ce que vient de dire Jean-Pierre en terminant. Premièrement, est-ce un traitement curatif ou non ? Deuxièmement, y a-t-il encore de la place pour la thymoglobuline ? La prescrivez-vous toujours ? Savez-vous si elle se prescrit toujours ? Nous n'avons pas les données de consommation donc nous ne pouvons pas savoir si la thymoglobuline, alors qu'il y a une ATU de cohorte qui est largement utilisée, a toujours sa place.

Fiorenza Barraco. - Bien sûr, le traitement est potentiellement curatif. J'ai des patients qui sont à 10 ans d'un traitement immunosuppresseur et qui vont très bien, qui n'ont plus du tout de traitement immunosuppresseur. Il y a un potentiel curatif qui est vrai.

Je rebondis juste sur la corticothérapie. Dans ce type de traitement, la corticothérapie est utilisée uniquement pour accompagner le sérum anti-lymphocytaire, éviter la maladie sérique et les effets indésirables du traitement par ATGAM, qui sont importants surtout au moment des perfusions et dans les jours suivants.

Il y a un sevrage de la corticothérapie qui est fait très rapidement. On a un 1 milligramme par kilogramme de corticoïde associé à l'ATGAM pendant 15 jours, puis on a un sevrage sur 15 jours de la corticothérapie. Théoriquement, après un mois, il n'y a plus de corticoïdes. Il n'y a aucun intérêt aux corticoïdes dans cette pathologie sauf cas exceptionnels. Ce n'est donc pas du tout un traitement d'accompagnement. C'est un traitement qui est mis simplement pour éviter les effets indésirables du traitement.

Quelle était la deuxième question ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- La thymoglobuline est-elle toujours prescrite et a-t-elle toujours sa place ?

Fiorenza Barraco.- Dans notre service en tout cas, ici à Lyon Sud, nous ne demandons que l'ATU de sérum antilymphocytaire de cheval, donc d'ATGAM, et nous ne prescrivons pas de thymoglobuline. Nous avons un seul patient qui a été traité par thymoglobuline ces derniers temps et c'était parce qu'il y avait une rupture de stock. Nous n'avions plus d'ATGAM, et il fallait traiter le patient. Nous l'avons fait à contrecœur. Bien entendu. C'est le seul patient qui était traité par thymoglobuline à ma connaissance dans les onze dernières années, depuis la sortie des essais thérapeutiques. En ce qui me concerne, il n'y a donc plus de place pour la thymoglobuline dans cette indication précise dans l'aplasie médullaire.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je confirme cela. À la RCP nationale du centre national de référence aplasie médullaire, on n'entend pas parler de patients qui auraient reçu de la thymoglobuline à la place d'ATGAM en première intention aujourd'hui et depuis dix ans.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est également ce que nous a dit le Professeur Dalle.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Cela ne se fait plus.

Pierre Cochat, Président.- J'imagine que dans les recommandations que vous avez, c'est l'ATGAM qui est positionné et pas la thymoglobuline ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Tout à fait.

Fiorenza Barraco.- D'ailleurs, dans tous les essais thérapeutiques qui ont été réalisés depuis, en tout cas en France et en Europe, on ne se pose même plus la question de l'utilisation d'ATGAM. C'est le sérum antilymphocytaire de cheval qui est utilisé dans les essais thérapeutiques actuellement. C'était le cas dans le protocole RACE.

Pierre Cochat, Président.- Très bien.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Tout à l'heure, on nous a parlé de la place du REVOLADE. La place du REVOLADE est toujours en add-on dans le PHRC qui est en cours avec l'ATGAM et la cyclosporine. Le REVOLADE n'est pas là pour se comparer à l'ATGAM.

Fiorenza Barraco.- Non, pas du tout, l'utilisation du REVOLADE fait partie actuellement de l'arsenal thérapeutique. On l'utilise en première ligne chez les patients qui ont une aplasie médullaire sévère ou très sévère après passage en RCP locale et nationale de chaque dossier, et on a actuellement une utilisation différente pour les patients qui sont trop âgés pour pouvoir bénéficier du traitement ou qui ont trop de comorbidités pour pouvoir bénéficier du traitement par ATGAM. C'est un traitement que l'on peut associer à la cyclosporine avec des résultats qui sont satisfaisants chez une population âgée qui en général répond très mal au traitement.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Juste pour clarifier, l'AMM du REVOLADE dans l'aplasie concerne uniquement les patients réfractaires avec des rechutes aujourd'hui. Il n'y a pas d'AMM aujourd'hui en première intention. Cela va probablement être évalué sur la base de l'essai académique RACE qui vient d'être publié, où c'était en effet en add-on avec SAL cheval ATGAM + cyclosporine + REVOLADE, versus ATGAM + cyclosporine + placebo. Il n'y a pas d'AMM, en tout cas aujourd'hui, dans cette indication.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions, Madame Barraco. Merci et bonne journée.

(Fiorenza Barraco quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je voulais savoir ce qu'apportait un accès précoce puisque l'AMM est donnée et que nous venons d'évaluer cette molécule de façon favorable.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'est un accès précoce post-AMM.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Oui, justement, qu'est-ce que cela apporte ? Cela permet de faire pression sur la négociation de prix, c'est tout ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Cela permet une continuité de prise en charge pour les patients le temps que les avis de CT sortent et que la négociation de prix se fasse.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Si je comprends bien, les ATU se terminant au 30 juin, cela veut dire que quelque part, il n'y aurait plus d'accès à ce médicament le temps que la négociation du prix se fasse.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Il n'y aurait plus d'initiation possible sans accès précoce post-AMM.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Alors c'est un peu gênant de bloquer sur le troisième point, auquel je souscris complètement. Ce produit n'est pas vraiment innovant depuis 11 ans. Quelque part, si on entend notre expert, c'est le seul point d'achoppement.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Pour ce point, nous avons déjà eu le cas pour la primaquine il y a quelque temps. Nous nous étions questionnés sur l'innovation par rapport à la temporalité des données, et malgré tout vous aviez décidé de le prendre et le Collège avait suivi, puisque

le produit était devenu en quelque sorte un « gold standard » et par conséquent, vous trouviez qu'il remplissait le critère.

Pierre Cochat, Président.- De toute façon, si la CT ne le prend pas, le Collège le prendra.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Par conséquent, la réponse est donnée.

Pierre Cochat, Président.- Non. Cela n'empêche pas. Les critères sur lesquels nous jugerons du caractère innovant relèvent de la CT et on peut tout à fait considérer qu'il n'y a pas de caractère innovant en dépit de ce que vient de dire Sophie.

Pour autant, c'est un contexte très particulier de cette période transitoire où nous avons à gérer les suites d'ATU et à assurer le pont pour les patients entre l'accès au droit commun, la négociation du prix et la fin de l'ATU. Cela pourra être du ressort du Collège. La CT ne se prononce pas en faveur de l'accès précoce, ce qui est logique. Quelque part, je trouve que c'est bien.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Donc tu nous rassures sur le fait que si nous butions sur le troisième point — et en tout cas c'est mon point, ceci serait rattrapé par le Collège.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Je ne vous le garantis pas, mais je pense que le Collège fonctionnera comme cela.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Ne pouvons-nous pas trouver une solution intermédiaire, c'est-à-dire le faire passer tout en mettant des réserves par rapport au critère qui n'est pas respecté, ne serait-ce que par rapport à l'extérieur pour bien faire savoir que nous l'avons fait passer pour ce que tu viens de dire mais que globalement, normalement nous aurions eu une réserve ? Cela permet de trouver une moyenne qui est satisfaisante pour tout le monde, manifestement, tout en expliquant ce choix-là malgré les critères qui ne sont pas respectés.

Pierre Cochat, Président.- Oui et non, parce qu'on peut considérer que malgré tout, ces critères sont respectés. C'est un peu comme nous l'avons fait pour la primaquine. En fait, ce médicament, l'ATGAM, a été innovant au moment où il a été mis sur le marché. Quand on nous demande si c'est un caractère innovant ou pas, ce n'est pas forcément à l'instant où nous discutons. On joue un peu sur les mots, mais c'est vrai que tous ces produits qui sont dans ce profil, qui sont des produits anciens mais qui sont adoptés dans les recommandations, qui sont le gold standard de partout, il est évident que c'est parce qu'ils ont été innovants au moment où ils sont arrivés, qu'ils ont été rapidement utilisés comme gold standard. Cette notion d'innovation, on a tendance à l'assimiler à l'innovation au moment où l'on en discute, mais je pense qu'une façon de régler et de contourner la difficulté, c'est de se dire qu'ils ont été innovants au moment où ils ont été mis à disposition.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous l'avons écrit dans la doctrine.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous l'avons écrit dans la doctrine à la suite de primaquine, qui nous avait soulevé le problème. Dans la version 2 de la doctrine, nous indiquons que « la HAS peut aussi apprécier la définition de la présomption d'innovation en tenant compte des spécificités d'un produit qui serait devenu un traitement de référence lors d'un accès

préalable ». Nous sommes donc dans les clous de la doctrine, si vous souhaitez valider les critères de présomption d'innovation du fait de cet ajout.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous ne faisons donc pas de distorsion.

Pierre Cochat, Président.- Non, tout à fait. C'était pour expliquer un peu la situation par rapport au raisonnement que nous avons eu avec d'autres produits dans le passé. Je vous propose que nous votions sur la diapositive. Nous passons au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Madame Locher ne peut pas prendre part à ce vote en fait du nombre de votants et de son statut. Nous avons 22 votants.

Sur le premier critère, « le médicament concerne une maladie grave, rare ou invalidante », nous avons 20 voix pour et 2 abstentions. Sur le deuxième critère, « il n'existe pas de traitement approprié », nous avons 19 voix pour, 1 voix contre, 2 abstentions. Sur le troisième critère, « la spécialité est susceptible d'être innovante », nous avons 20 voix pour et 2 abstentions. Sur le quatrième critère, « la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée », nous avons 20 voix pour et 2 abstentions. La CT émet donc un avis favorable pour cette autorisation d'accès précoce.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, je vous remercie.

(Sylvie Castaigne rejoint la séance.)

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