



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 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. Examen inscription CT : IKERVIS 1 MG/ML, COLLYRE EN ÉMULSION (ciclosporine) (CT-19723) – SANTEN SAS

M. le P^r COCHAT, Président.- On va commencer avec IKERVIS pour lequel on a un expert. Bonjour Monsieur Legeais. Merci de vous joindre à nous pour l'évaluation d'IKERVIS qui va nous être présentée par notre chef de projet. Ensuite, on vous donnera la parole, ainsi qu'au Docteur Clara Locher pour la méthodologie. Il y aura une contribution d'association de patients, l'association AFGS.

M^{me} KELLEY.- Je précise qu'il n'y a pas de déport. Monsieur Jean-Marc Legeais a été sollicité pour expertiser ce dossier et après prise en compte de ses liens d'intérêts, il n'a pas été identifié de liens de nature de placer l'intéressé en situation de conflit d'intérêt.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour, il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité IKERVIS, ciclosporine 1 mg/ml en collyre, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans son indication AMM, le traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.

Le laboratoire revendique un service médical rendu faible, une ASMR V dans la stratégie et pas de ISP.

Pour rappel, IKERVIS a été évalué initialement en 2015 dans son indication AMM. Il a obtenu un service médical rendu faible et une ASMR V dans la stratégie. La Commission de la Transparence a demandé des données en pratique réelle sur l'efficacité et la tolérance dans le cadre du syndrome de Gougerot-Sjögren.

- En 2017, la Commission a évalué IKERVIS dans une partie de l'indication AMM, le syndrome de Gougerot-Sjögren et a octroyé un service médical rendu insuffisant.

La demande de données a été maintenue dans le cadre du syndrome de Gougerot-Sjögren. La Commission a considéré que cette demande s'intègre à l'étude post-AMM demandée par l'EMA. La Commission a également demandé la réévaluation dans le reste de l'indication AMM, à savoir les cas en dehors des cas associés au syndrome de Gougerot-Sjögren.

- En 2018, la Commission a réévalué IKERVIS dans le reste de l'indication, en dehors des cas de syndrome de Gougerot-Sjögren et a octroyé à IKERVIS un service médical rendu insuffisant.
Entre 2015 et juillet 2021, IKERVIS a été pris en charge dans le cadre d'une post-ATU en rétrocession hospitalière et en juillet 2021, un arrêté a été publié et a mis fin à la prise en charge précoce d'IKERVIS.
- Entre août 2021 et juillet 2022, le laboratoire a mis IKERVIS à disposition dans le cadre des continuités de traitement.

Cette diapositive rappelle les données précédemment évaluées par la Commission de la Transparence. Dans l'avis de 2015 relatif à l'inscription d'IKERVIS dans son indication AMM, le laboratoire a déposé deux études de phase III :

- L'étude SANSIKA :

Étude randomisée en double aveugle versus placebo qui a inclus 246 patients ayant une kératite sévère. Ces patients ont été traités pendant six mois. Le critère de jugement principal était un critère composite : le pourcentage des patients avec une amélioration du score CFS d'au moins deux grades. Ce score recherche les signes objectifs d'atteinte cornéo-conjonctivale et l'amélioration des symptômes d'au moins 30 %, déterminés par le questionnaire OSDI à six mois de traitement. Dans cette étude, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

- L'étude SICCANOVE :

Étude de phase III randomisée en double aveugle versus placebo. Cette étude était d'un niveau de preuve inférieur car la population incluse n'était pas superposable à celle retenue par l'AMM. Ils ont inclus des patients ayant une kératite modérée à sévère, alors que l'AMM a été donnée chez les patients ayant une kératite sévère. La formulation et l'excipient, compte tenu du chlorure de benzalkonium, n'a pas été retenue dans la formulation définitive du collyre. Après six mois de traitement, les résultats sur les co-critères de jugements principaux par rapport à l'inclusion ont montré une différence significative en faveur de la ciclosporine en termes de variation moyenne du score CFS, qui recherche les signes cliniques et les signes d'atteintes cornéo-conjonctivales, mais aucune différence significative n'a été observée en termes de variation moyenne du score global de l'inconfort oculaire qui a été évalué par l'EVA, Échelle Visuelle Analogique. Par conséquent, il n'a pas pu être conclu à la supériorité de la ciclosporine par rapport au placebo dans cette étude.

En conclusion, en 2015, les deux études n'ont pas démontré la supériorité de la ciclosporine par rapport au placebo après six mois de traitement sur le critère de jugement principal.

Dans cet avis de 2015, la Commission avait émis l'hypothèse que les études pivot étaient trop courtes pour conclure sur des co-critères de jugement ou sur un critère de jugement composite intégrant l'amélioration de l'état du patient, dans la mesure où l'effet sur les symptômes pourrait être retardé dans le temps par rapport à l'effet observé sur les lésions cornéennes. Une étude de suivi à long terme des patients de l'étude SANSIKA a été demandée par l'EMA et pour valider ou infirmer cette hypothèse.

La Commission avait également souligné en 2015 le manque de recul quant à la tolérance oculaire, notamment en raison de la présence d'un conservateur dans la formulation. Dans cet avis de 2015, la Commission a octroyé à IKERVIS un SMR faible et une ASMR V.

- Dans l'avis de 2017 relatif à la réévaluation d'IKERVIS dans une partie de son indication AMM chez les patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren, le laboratoire a déposé une analyse dans un sous-groupe de patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren défini a posteriori. Le critère du jugement principal était différent de celui choisi initialement dans l'étude de phase III. Cette analyse a été considérée comme méthodologiquement non recevable.

Le laboratoire a également déposé, en 2017, l'étude post-SANSIKA, une phase d'extension ouverte où tous les patients étaient traités par IKERVIS. Les nouvelles données présentées par le laboratoire en 2017 n'étaient pas méthodologiquement recevables et n'ont pas permis de

préciser l'efficacité d'IKERVIS dans le sous-groupe de patients qui ont le syndrome de Gougerot-Sjögren. Sur la base de ces données, la Commission de Transparence a octroyé à IKERVIS un service médical rendu insuffisant.

En 2018, la Commission a réévalué les services dans le reste de l'indication, c'est-à-dire en dehors des cas associés au syndrome de Gougerot-Sjögren. Dans le cadre de cette évaluation, le laboratoire a fourni une analyse de l'étude SANSIKA dans un sous-groupe de patients définis a posteriori qui n'avait pas le syndrome de Gougerot-Sjögren. Un critère de jugement secondaire exploratoire a été choisi pour cette analyse. Cette analyse a également été considérée méthodologiquement non recevable. Le laboratoire a également fourni l'étude post-SANSKI, une phase d'extension ouverte pendant laquelle tous les patients étaient traités par IKERVIS. Ces nouvelles données n'ont pas permis de préciser l'efficacité d'IKERVIS chez ces patients qui n'ont pas le syndrome de Gougerot-Sjögren. La Commission a donc un service médical rendu insuffisant dans cette partie de l'indication.

Dans la présente demande, le laboratoire a déposé de nouvelles données, à savoir l'étude post-AMM demandée par l'EMA, attendue également par la commission. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité à long terme d'un traitement continu par IKERVIS sur les signes cornéens et les symptômes chez les patients adultes ayant des sécheresses oculaires avec une kératite sévère. C'est une étude de phase IIIB multicentrique d'une durée de 36 mois, comprenant deux périodes. La première période est une étude mono-bras ouverte d'une durée de 12 mois. Tous les patients recevaient un traitement par IKERVIS pendant cette période. Les résultats de cette période sont disponibles et seront évalués dans le cadre de cette demande. Cette étude comprenait une période deux, une étude randomisée en double aveugle d'une durée de 24 mois qui inclut les patients répondeurs ayant une amélioration du score CFS à l'issue de la période un. Les patients ont été randomisés pour recevoir IKERVIS ou l'excipient. Les résultats de cette période comparative ne seront disponibles qu'en 2023.

Dans le cadre de cette évaluation, nous avons sollicité l'expertise du Docteur Legeais et Docteur Clara Locher. Nous avons aussi reçu une contribution de l'Association française du Gougerot-Sjögren et des syndromes secs. Je laisse la parole à nos experts.

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci. Monsieur Legeais, c'est à vous.

M. le P^r LEGEAIS. - Merci, Monsieur le Président. La situation a été très bien résumée. En ce qui concerne les résultats de l'étude, c'est une étude européenne multicentrique incluant 350 patients sur 44 centres dans cinq pays, dont les principaux pays sont l'Allemagne et la Grande-Bretagne entre avril 2017 et novembre 2019.

Sur ces 350 patients :

- 62 patients sont sortis prématurément de l'étude, 17,7 %.
- 278 patients ont eu une amélioration significative du score CSF à la hauteur de 79,4 %.

Sur les critères de jugement score CSF et score 100, l'amélioration est considérée comme significative dès le troisième mois d'études et augmente avec le temps de l'existence.

Il existe une augmentation de la corrélation soulignée dans l'étude de 0,17 à 0,24 suggérant l'existence d'un délai d'environ six mois, donc un décalage entre le score CSF et un délai de trois à six mois suggéré entre l'amélioration du score CSF, un score biologique, et l'amélioration des symptômes cliniques.

L'amélioration du score CSF est pertinente dès la quatrième semaine jusqu'au mois 12 du traitement, avec un P significatif de 0,01.

La proportion d'amélioration sur les pics du score CSF d'au moins deux grades depuis l'inclusion a été de 22,4 % à quatre semaines, de 31,5 % à la semaine 12 et de 45,5 % à la semaine 24, pour monter jusqu'à 47,5 % à 12 mois. Les résultats à 36 mois sont attendus pour fin 2023.

Pour cette étude et ce qui est présenté, les données d'efficacité observées dans l'étude post-AMM et l'étude observationnelle entre une efficacité dans cette étude de 0,1 %, plusieurs études publiées sont également mentionnées pour confirmer des résultats favorables.

Le laboratoire demande la révision de la décision intermédiaire et de revenir sur la situation telle qu'elle était en 2015, puisque pour l'instant, IKERVIS ne dispose plus d'un remboursement. A souligner qu'il existe plusieurs points sur lesquels on peut revenir et qui peuvent expliquer la discordance entre les études précédentes et l'étude présentée. Nous en avons discuté à plusieurs reprises avec la chef de projet, ce qui a valu également une demande de clarification au laboratoire. On pourra y revenir tout à l'heure.

M. le P^r COCHAT, Président.- Très bien. Merci.

M^{me} le D^r LOCHER.- Je n'ai pas grand-chose à rajouter. Les données actuellement ne permettent pas de réévaluer correctement l'efficacité de ce traitement puisqu'on ne dispose que de la partie simple bras. Dans ces conditions, sachant qu'on a deux études négatives au préalable, on ne peut pas affirmer la prévention de l'efficacité. On aurait d'abord les résultats de cette étude non comparative, en l'absence d'études contrôlées randomisées négatives, on pourrait les considérer, mais on a deux études avec un meilleur niveau de preuve qui sont négatives. C'est un petit peu gênant.

Ce que je peux rajouter également, c'est que sur cette première période mono-bras en ouvert, on s'est interrogé du risque de biais de mesure. Tous les médecins qui ont mesuré les scores CSF et les scores 100 étaient informés du traitement pris par les patients. Il y a toujours ce risque de biais de mesures et qu'une partie de cette amélioration soit impactée par la connaissance du traitement.

Ensuite, là où je suis un peu gênée, c'est que l'objectif principal de cette étude était de mettre en évidence une corrélation entre l'évolution moyenne du score CSF et du score de symptôme, une manière de justifier le fait que le score CSF soit finalement un critère intermédiaire qui va précéder une amélioration du score 100, mais la méthode qu'ils utilisent, c'est-à-dire mettre en évidence une simple corrélation, est insuffisante pour garantir le caractère *surrogate* du score CSF. Qui plus est, leur corrélation est extrêmement faible, entre 0,2 et 0,3. On n'a pas d'éléments pour justifier que l'amélioration du score CSF précède une amélioration d'un score

clinique, le score 100.

Pour moi, on arrive trop tôt. Il manque les résultats de la deuxième période, la partie contrôlée randomisée. Du coup, on n'a pas de données comparatives et des difficultés à évaluer le bénéfice du traitement, en sachant qu'on avait au préalable deux études négatives.

M. le P^r COCHAT, Président.- On a une contribution d'association.

M. le D^r THIERRY.- C'est l'association AFGS, Association française du Gougerot-Sjögren et des syndromes secs. C'est une association agréée du système de santé qui a près de 2 000 adhérents. Elle commence par l'impact important de la maladie avec des douleurs articulaires intenses et des larmes inexistantes de mauvaise qualité, avec un retentissement important dans la vie de tous les jours, sur la vie scolaire, universitaire et professionnelle, sur les déplacements, la capacité de conduire sans risque pour soi et pour les autres, l'utilisation de l'ordinateur. L'impact psychologique est aussi rapporté avec des dépressions voire jusqu'à la tendance suicidaire.

Sur les thérapeutiques, ils citent les larmes artificielles, souvent très visqueuses qui troublent la vue, donc pas idéales. Les lunettes à chambre humide, les lunettes de soleil emboîtantes, des bouchons méatiques pour certains malades, les patchs, les antalgiques oraux. Sur les lunettes à chambres humides, ils disent que le coût est trop important pour les patients. Il y a également des prescriptions d'antidépresseurs et des consultations de psychiatrie.

Sur les traitements spécifiques, la pilocarpine en préparation magistrale ne serait remboursée que dans 50 % en France, sur la moitié de la France, l'autre moitié non. On trouve la ciclosporine hospitalière en préparation hospitalière et IKERVIS, mais ils citent également les collyres à base de cortisone. Pour eux, il y a une réelle attente de solutions thérapeutiques.

Sur 552, ils disent que cela pique mais au bout d'une semaine, cela est supportable, avec un réel soulagement. Les motifs d'abandon, ce sont les maux de tête.

Sur la ciclosporine hospitalière, cela varie d'un hôpital à l'autre. Il y a des régions de France où il est impossible de se la procurer. Il y a des switches d'IKERVIS vers ciclosporine. Ils disent que l'huile de ruisseau dans la ciclosporine hospitalière explique que des patients préfèrent IKERVIS. Ils citent des pénuries de ciclosporine hospitalière pendant quinze jours. Cela a été délivré à des malades en remplacement d'IKERVIS.

En l'état, il y a des verbatims de six ou sept patients qui rapportent qu'IKERVIS était très efficace. L'arrêt du remboursement a été problématique avec des retours vers la ciclosporine. Le retour vers la ciclosporine a été cité dans une étude faite par la Société française d'ophtalmologie par le Professeur Cochener et jointe à leur contribution.

Voilà ce qu'on peut dire de leur contribution.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Est-ce qu'il y a des commentaires ou des questions ? J'ai une première question à Monsieur Legeais. Ce qui me gêne dans ce dossier, c'est l'indication qui est « *le traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire* », tout cela indépendamment des étiologies. La ciclosporine, c'est un immunosuppresseur, sûrement un peu anti-inflammatoire aussi. Les kératites sévères

associées à une sécheresse ne sont pas que le fait du Gougerot-Sjögren. Comment voyez-vous les choses ? Est-ce qu'on peut tout mettre dans le même panier ? Est-ce qu'il y a une logique ?

M. le P^r LEGEAIS.- C'est une bonne question et une question difficile. C'est peut-être pour cela que le laboratoire a autant de difficultés à montrer une efficacité de son efficacité, d'une part parce que les étiologies ne sont pas les mêmes. Les pathologies sous-jacentes ne répondent pas au traitement de la même façon. Ce que fait le laboratoire, c'est de trouver une sous-population qui montre qu'il y a certainement une efficacité dans une surpopulation donnée. La vraie question, c'est qu'il y a une sorte de bruit de fond dans le traitement qui est assez compliquée et que l'on a du mal à déterminer l'efficacité lorsqu'on est dans des situations méthodologiques classiques. C'est toute la difficulté. On pourrait revenir sur l'utilisation de la corticothérapie. Il y a des patients avec des corticothérapies ou sans corticothérapie. Les choses ne sont pas non plus très claires dans la méthodologie utilisée. C'est la problématique du cœur et de la raison. Si on veut être du côté des patients, on a tendance à vouloir donner de la ciclosporine qui a une certaine efficacité. La problématique est que les méthodologies utilisées ne sont pas à la hauteur de la norme. C'est l'impression que cela donne.

Ce n'est pas la première fois que cela se produit. C'est le vrai problème de fond. En tant qu'expert, si on se met d'un point de vue strictement méthodologique, on n'est pas dans une situation très satisfaisante. Si on se met du côté des patients en tant que clinicien, il est certain qu'il y a une demande de ce type de produits, dans quelle proportion et quel est surtout le degré de gravité, quels sont les patients répondeurs ou peu répondeurs aux produits. C'est cela, la vraie question. Le laboratoire ne semble pas apporter des éléments sans conteste. C'est toute la difficulté.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ils auraient pu stratifier leur SR. Est-ce qu'il y a d'autres questions ou comment ? Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je n'ai pas bien compris l'échelle CFS. C'est une échelle numérique qui a peu de valeur. C'est cela ? Dans les tests qu'ils ont utilisés, ils l'ont traité comme si c'était une variable catégorielle. Est-ce qu'on a la distribution, combien de patients ont diminué et augmenté sur ce score ?

M^{me} le D^r LOCHER.- Justement, on a la médiane. On sait qu'il y a au moins 50 % des patients qui ont une amélioration de deux points. Je n'ai pas trouvé de pourcentage de patients qui se sont améliorés d'un (inaudible son 14 – 00'26'28). Je crois qu'à zéro, on a l'information à 12 mois.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- C'est un test sur des données catégorielles. Ce ne sont pas des moyennes qu'ils ont comparées à zéro. Je me demandais comment ils avaient fait. La pertinence clinique, il est dit que c'était plutôt biologique. Quels sont les éléments qui font que l'on passe de zéro à cinq. Cliniquement pertinent, c'est une variation d'un ou deux points ?

M^{me} le D^r LOCHER.- J'ai compris que c'étaient deux points qui étaient cliniquement pertinents.

Une chef de projet, pour la HAS.- Oui. Je peux apporter des éléments de réponse. La coloration CFS permet de mesurer l'intensité de la fixation du colorant pour rechercher les signes objectifs d'atteinte cornéo-conjonctivale. Elle varie de zéro, absence de signe, à cinq,

très sévère. Dans l'étude, la variation du score CFS était un critère de jugement secondaire, descriptif et exploratoire. Ils ont cherché le nombre des patients qui atteignent le score CFS de zéro, donc absence de signe d'atteinte cornéenne. Ils ont constaté que le nombre de patients augmente entre la visite à trois mois et la visite à 12 mois. A trois mois, c'était à 3,4 %, et à 12 mois, 19,8 % des patients ont un score CFS de zéro. Après, c'était exploratoire. Dans l'étude, une amélioration d'au moins deux grades était considérée cliniquement pertinente.

M. le P^r COCHAT, Président.- François Lacoïn.

M. le D^r LACOIN.- Chez les patients qui ont une kératite sévère, quelle est la pratique ? Vous faites quoi s'il n'y a pas d'IKERVIS ? Quelles sont les alternatives ? Est-ce qu'ils ont tous des prescriptions de ciclosporine via l'hôpital et des préparations hospitalières. Comment cela se passe ?

M. le P^r LEGEAIS.- Lorsque l'on a épuisé les solutions classiques, c'est-à-dire corticothérapie, on passe à la ciclosporine. Il y a un certain nombre de produits disponibles, dont l'IKERVIS. Ces produits sont donnés à ces patients d'une façon assez large. Il y a une forte demande. De là à dire s'il y a une amélioration importante ou pas et le degré de cette amélioration, c'est toute la question. En pratique, dans la vraie vie, c'est vrai que l'on donne de la ciclosporine locale pour des kératites sévères. Le rôle de l'étude, c'est d'établir et d'éclaircir une situation qui reste compliquée et problématique. Le fait que l'on se pose encore des questions, alors que les études remontent à 2015, monte la difficulté de la mise en évidence de ces produits. On est nous-mêmes convaincus qu'il y a une certaine efficacité, moi le premier. La difficulté, c'est qu'on a du mal à déterminer si c'est le véhicule, si c'est la ciclosporine. C'est tout la difficulté. Il est certain qu'il y a des patients qui répondent à l'IKERVIS.

M. le D^r LACOIN.- En pharmacie, on ne trouve pas d'IKERVIS.

M. le P^r LEGEAIS.- Non, on est obligé de passer par la pharmacie des hôpitaux à ma connaissance.

Une chef de projet, pour la HAS.- Il a un arrêté de prise en charge depuis 2021. Le laboratoire continuera à le fournir dans le cadre de la continuité de traitement jusqu'à août 2022.

M. le P^r COCHAT, Président.- As-tu une idée de la consommation de la ciclosporine hospitalière et d'IKERVIS ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Dans le cadre du post-ATU, il n'y avait pas de suivi. Il n'y avait pas de recueil de données.

M. HARTMANN.- Ce n'est pas une donnée facilement quantifiable, les préparations hospitalières.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce qu'il y a d'autres questions ou commentaires ? Non ? On vous remercie beaucoup pour votre expertise et vos réponses à nos questions. Merci beaucoup et bonne fin de journée.

Est-ce que vous avez des commentaires ? Jean-Claude.

M. le Pr DAUBERT.- J'aurai un court commentaire à faire sur la ciclosporine. Ce n'est pas une grande nouveauté. C'est l'une des premières formes de ciclosporine à avoir été utilisée en thérapeutique dès le milieu des années 70 pour la prévention des rejets de greffes de cornées chez les patients à risque. Vous vous souvenez peut-être qu'il y a quatre ou cinq mois, nous avons vu en accès précoce une autre forme commerciale de ciclosporine en collyre dans cette indication de prévention de rejet des greffes cornéennes. On retrouve à peu près dans la même situation, avec des études méthodologiquement critiquables, très limitées. Finalement, l'accès précoce n'avait pas été accordé à cette forme de ciclosporine en collyre. Là, on se retrouve dans la même situation, dans une indication différente qui est la kératite conjonctivite, les yeux secs. Il y a une présomption d'efficacité clinique, mais pas de certitude. Personnellement, il nous semble imprudent de se prononcer dès aujourd'hui parce que pour une fois, dans ce type de pathologie, une étude de phase III comparative est en cours. On voit bien pourquoi le laboratoire veut accélérer la procédure puisque le post-ATU va se terminer d'ici quelques semaines ou quelques mois. Ils ne voudraient pas qu'il y ait rupture entre cette période et une éventuelle réanalyse de la Commission de Transparence dans le résultat définitif de cette étude. Je pense qu'il est quand même très prudent pour la commission d'attendre les résultats définitifs avant de se prononcer.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis de ton avis. Quoi qu'il en soit, il faudrait quand même que l'on se prononce. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Je n'ai toujours pas compris. Je voulais demander à Clara comment ils sont passés d'une corrélation à un décalage temporel entre l'effet sur un score biologique et un effet sur un score clinique. Comment ils sont passés de l'un à l'autre en disant qu'il y a un délai d'environ six mois entre l'amélioration de l'un et de l'autre ? Je ne vois pas d'où sort cette extrapolation.

M^{me} le Dr LOCHER.- Sur ce critère principal, ils ont voulu essayer de montrer le côté *surrogate* marqueur montrant qu'il y avait un décalage entre le critère biologique, le CSF et le critère clinique. Ils ont fait les corrélations à chaque temps, mais avec le CSF à un temps, ils avaient regardé s'il y avait une corrélation plus forte au temps N + 1 sur le critère 100. Quand ils comparent trois mois à six mois, trois mois à neuf mois et trois mois à douze mois, il y a une augmentation de la corrélation, mais une augmentation qui passe de 0,2 à 0,3. Pour moi, cela n'a pas de sens. Donc, la corrélation est trop faible. Ce n'est pas la bonne méthode pour valider un *surrogate*.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Il n'y a pas de précision. Cela augmente, puis cela diminue.

M^{me} le Dr LOCHER.- Les intervalles se chevauchent. Pour moi, c'est ininterprétable. Cela ne aide pas. Je pense que c'est l'idée est de dire : « Nos essais précédents étaient négatifs parce qu'il y a un délai entre l'amélioration du CSF ». Cette méthode d'analyse n'apporte pas d'éléments.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Est-ce que cela est licite que nous recopions, dans le PIC, que cela suggère l'existence d'un délai comme si on était d'accord ?

M^{me} le Dr LOCHER.- Pour moi, ce n'est pas la bonne méthode d'analyse pour déterminer la *surrogacy* du CSF par rapport au score 100, surtout avec des corrélations à 0,2. Cela ne veut

dire une corrélation à 0,2.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Pierre.

M. le D^r THIERRY.- Ce n'est pas le seul produit de santé qui semble être drivé par l'expérience clinique plutôt que par la qualité méthodologique. Le problème est que c'est un accès à des thérapeutiques caractérisé par des inégalités fortes, géographiques et temporelles. Si ce produit est mal évalué, c'est embêtant parce que la ciclosporine hospitalière, qui ne sera pas plus évaluée que celui-là, restera disponible, mais pour une toute petite proportion des patients pour qui ce sera éventuellement justifié. Comment on peut aider la société française d'ophtalmologie, l'industriel ou les autres, à arriver à avoir un minimum de démonstration ?

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est la question de l'efficacité de la ciclosporine hospitalière est le niveau de démonstration elle-même, c'est-à-dire qu'il n'y en a pas.

M. le D^r THIERRY.- Oui, mais il va rester alors que celui-là, si on ne le prend pas, il augmentera potentiellement les inégalités. Il y a plusieurs pratiques, notamment à la chirurgie, qui n'ont jamais été évaluées méthodologiquement, qui sont passées en pratiques de façon très courante. C'est le cas de la robotique chirurgicale. Elle n'a jamais été évaluée. Je le mettrais en aval du commentaire en disant attendons, avant de le condamner éventuellement, que la démonstration soit faite.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Jean-Pierre, j'entends bien ce que tu dis, mais c'est une histoire qui dure depuis plusieurs années. On a une réponse ou une possibilité de réponse dans six mois. La question est de savoir s'il est pertinent ou non de traiter ces malades de la ciclosporine. Il y a des Cochrane là-dessus sur lesquels ils disent qu'il n'y a pas de preuve. Je dis peut-être parce que la façon dont elle est faite, je ne suis pas sûr que cela nous permette de répondre définitivement, mais je ne vois pas comment on pourrait, avec les données qu'on a reçues aujourd'hui, changer une approche qui avait été celle de la CT il y a deux ou trois ans.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe, dernière question.

M. le P^r MERCIER.- C'est une remarque que je viens de retrouver dans mon ordinateur. J'avais fait une évaluation de VERKAZIA, collyre émulsant sous conservateur de ciclosporine 1 mg/ml dans le traitement de la kérato-conjonctivite vernale sévère chez les enfants âgés de plus de quatre ans et chez les adolescents. Il existe des collyres en émulsion sans conservateur de ciclosporine. L'indication, je ne peux pas répondre parce que je n'ai pas étudié le sujet. Ce que je retiens de ce qui a été dit et par Clara et par Monsieur Legeais, c'est qu'il n'y a aucun argument. L'indication est peut-être mauvaise. Il ne faut peut-être pas utiliser de ciclosporine dans cette indication. En tout cas, le médicament existe sous une autre forme et est commercialisé par un autre laboratoire.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voudrais préciser que VERKAZIA, c'est exactement le même médicament que IKERVIS avec un nom de spécialité différent. C'est la ciclosporine à 0,1 % avec une indication différente. C'est exactement le même médicament, mais les indications sont différentes. VERKAZIA dans la kératite a été considéré hors AMM.

M. le D^r THIERRY.- Tout à fait. Il y avait une étude chez l'adulte et chez l'enfant qui allait dans

un sens d'un SMR important et d'une ASMR III en novembre 2019.

Une chef de projet, pour la HAS.- Dans une autre indication, la kérato-conjonctivite.

M. le D^r THIERRY.- Tout à fait. C'est peut-être la mauvaise indication.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il y avait probablement une démonstration de meilleure qualité parce qu'un SMR III.

M. le D^r THIERRY.- On était plusieurs puisqu'il y a eu deux évaluations chez l'adulte et chez l'enfant qui allaient dans le même sens.

M. le P^r COCHAT, Président.- On revient à celui-là et je vous propose donc de voter pour ou contre. Le maintien du SMRI antérieur. Pour, c'est qu'on maintient le SMRI.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY.- 18 votants :

- 17 voix en faveur du maintien du SMRI ;
- 1 voix en défaveur.

C'est donc le maintien du SMRI qui l'emporte.

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