



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 31 août 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. IKERVIS - Audition – Inscription (CT)

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous avons le laboratoire. Nous les faisons entrer.

(Catherine Curutchet, Jean-Sébastien Garrigue, Caroline Roy et Charlotte Damiano rejoignent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Vous êtes en audition pour votre produit IKERVIS, que nous avons évalué il y a quelque temps. Un rappel va être fait par notre chef de projet. Vous aurez ensuite un quart d'heure de présentation, puis nous consacrerons, si nécessaire, dix minutes à nos questions. Ensuite, nous délibérerons.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il s'agit d'une audition qui fait suite à l'avis du 29 juin 2022 dans le cadre de la demande d'inscription de la spécialité IKERVIS, qui est la ciclosporine en collyre 1 milligramme par millilitre, indiqué dans le traitement de la kératite sévère chez les patients adultes qui présentent une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.

Pour rappel, la commission a examiné IKERVIS en 2015 initialement dans son indication AMM et a accordé à IKERVIS un service médical rendu faible et une ASMR V. La CT a également demandé des données en pratique réelle sur l'efficacité et la tolérance.

En 2017, IKERVIS a été réévalué dans une partie de l'indication AMM dans le cadre du syndrome de Gougerot, puis il a été réévalué en 2018 dans le reste de l'indication AMM. À la suite de ces réévaluations, la commission a octroyé à IKERVIS un service médical rendu insuffisant.

Dans l'avis du 29 juin 2022 qui fait l'objet de cette audition, la commission avait examiné IKERVIS sur la base de nouvelles données et avait octroyé un service médical rendu insuffisant dans l'indication de l'AMM. La commission a donc considéré qu'IKERVIS n'a pas de place dans la stratégie.

Cette appréciation tenait compte notamment :

- de l'absence de démonstration dans les études de phase 3 précédemment évaluées, qui étaient les études SANSIKA et SICCANOVE, d'une supériorité d'IKERVIS par rapport au placebo ;
- des nouvelles données non comparatives issues des résultats intermédiaires de la première période de l'étude post-AMM qui étaient attendues par la commission et qui ne permettent pas de conclure sur l'efficacité d'IKERVIS par rapport au placebo ;
- de la non-disponibilité des résultats de la période 2 de l'étude post-AMM, qui compare l'efficacité d'IKERVIS par rapport au placebo.

Les résultats de cette période 2 seront disponibles en 2023. Enfin, la commission a souligné des limites méthodologiques de la période 1 de l'étude post-AMM, notamment le choix du

critère de jugement principal, qui était jugé non approprié pour démontrer l'efficacité d'IKERVIS.

Je laisse maintenant la parole au laboratoire.

Michel Clanet, Vice-Président.- Vous avez la parole pour un quart d'heure.

Catherine Curutchet.- Bonjour, Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs membres de la commission. Je m'appelle Catherine Curutchet et je suis la Présidente-Directrice générale du laboratoire SANTEN en France. Je suis accompagnée aujourd'hui du Vice-Président de la Recherche & Développement, Monsieur Jean-Sébastien Garrigue. Madame Caroline Roy, Responsable accès au marché, et Madame Charlotte Damiano, au fait du dossier de transparence, seront également présentes dans cette réunion pour répondre à d'éventuelles questions.

Nous avons sollicité cette audition afin de discuter de la place revenant à IKERVIS dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes présentant une sécheresse oculaire et atteints de kératite sévère. Ce médicament est particulièrement important pour les patients et c'est la raison pour laquelle, depuis 2015, nous mettons tout en œuvre pour qu'il soit accessible pour les patients français.

À ce titre, je me permets de souligner qu'IKERVIS est issu de la recherche et développement française. Il est produit intégralement en France pour une distribution mondiale, pris en charge dans de nombreux pays européens, alors qu'à ce stade il ne l'est pas pour les patients français.

De la même manière, de notre point de vue, nous sommes confrontés à une contradiction importante qui tient au fait qu'IKERVIS dispose d'une AMM dans la kératite sévère sans prise en charge dans cette indication à ce stade, à l'inverse des préparations hospitalières, qui sont bien prises en charge. Aujourd'hui, nous nous proposons de revenir sur des éléments concrets qui confirment qu'une prise en charge d'IKERVIS, au regard des pratiques actuelles en France, a tout son sens dans la stratégie thérapeutique des patients concernés, donc dans l'indication de l'AMM.

Si nous revenons maintenant sur votre avis du 29 juin, comme vous l'avez souligné, il apparaît que dans le cadre de l'évaluation du SMR, la commission a considéré qu'IKERVIS n'avait pas sa place dans la stratégie thérapeutique dans son indication d'AMM. Néanmoins, il est rappelé qu'en 2015, la commission avait accordé un SMR à IKERVIS dans cette même indication et sollicité des données en vie réelle que le laboratoire a collectées et partagées dans son dossier.

À ce titre, nous souhaiterions apporter une lecture différente sur l'usage en France et de l'apport de la ciclosporine pour ces patients en sollicitant de la part de la commission la prise en compte de quatre points clés relatifs aux recommandations des sociétés savantes, à la pratique actuelle de la ciclosporine en préparation hospitalière, à l'intégration d'IKERVIS dans la stratégie thérapeutique, et enfin à une équité d'accès pour tous les patients sur l'ensemble du territoire.

Ces quatre points soulignent, de notre point de vue, la valeur ajoutée d'IKERVIS pour les patients et les ophtalmologistes, qui nous amène aujourd'hui à solliciter une évolution du SMR. Comme je vous l'ai déjà dit, Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres de la commission, si nous avons sollicité cette audition, c'est que nous souhaitons partager avec vous la réelle contradiction actuelle liée au fait que la ciclosporine est largement utilisée et prise en charge en préparation hospitalière dans l'indication de kératite sévère, alors qu'IKERVIS, qui dispose d'une AMM, ne serait pas pris en charge dans cette même situation.

Nous aspirons donc à ce que la commission puisse résoudre cette difficulté afin de permettre à tous les patients français de bénéficier d'IKERVIS. Je vais maintenant laisser la parole au Docteur Jean-Sébastien Garrigue, qui va revenir sur des éléments essentiels à votre disposition relatifs aux avantages d'IKERVIS dans la prise en charge de cette maladie.

Jean-Sébastien Garrigue.- Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres de la commission, bonjour. Je souhaiterais en effet revenir sur quelques points qui concernent la maladie et ses conséquences en guise d'introduction. Le contexte médical est celui de la sécheresse oculaire, qui est une maladie multifactorielle de la surface oculaire caractérisée par une instabilité et une perte de l'homéostasie du film lacrymal, et qui va d'abord s'accompagner de symptômes oculaires tels que des picotements ou des sensations de sable dans les yeux.

La sécheresse oculaire, en devenant chronique, peut s'aggraver avec l'apparition de ce qu'on appelle la kératite, qui est l'atteinte épithéliale de la cornée et qui est accompagnée d'une inflammation chronique. Cette kératite dite sèche peut évoluer vers une forme sévère, qui est le cadre de notre AMM, avec d'autres risques de complications encore plus sérieuses au niveau de la cornée.

Rapidement, trois aspects sont ainsi à considérer pour les kératites sévères, avec :

- des impacts physiques tels que l'aggravation des brûlures oculaires et l'aggravation des photophobies, mais aussi des risques d'infection et d'ulcère de la cornée, avec une baisse et même une possible perte irréversible de l'acuité visuelle, ainsi qu'une très nette dégradation de la qualité de vie ;
- des impacts psychologiques ;
- des impacts sociologiques.

Cette atteinte de la cornée est mesurée par le score CFS, qui signifie « coloration cornéenne à la fluorescéine », et qui est classé selon l'échelle d'Oxford allant du grade 0, c'est-à-dire l'absence de kératite, au grade 5, c'est-à-dire une kératite très sévère et marquée. C'est un critère clinique objectif, robuste et bien établi. Dès le grade 3, on considère la kératite comme sévère. Vous en voyez un exemple sur la diapositive. On parle de kératite ponctuée, superficielle, ce qui traduit une érosion de la cornée.

Nous sommes ici, avec cette photographie, typiquement dans le cadre de l'indication du traitement discuté aujourd'hui, c'est-à-dire non pas le traitement de la sécheresse oculaire elle-même, mais l'amélioration de la kératite qui l'accompagne dans ses formes sévères.

Au regard de ces éléments qui confirment la gravité de cette pathologie dans sa forme sévère, la commission a justement considéré qu'il existait un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés pour traiter ces kératites liées à la sécheresse oculaire.

En synthèse de ce contexte médical, on peut dire que l'enjeu est de protéger la cornée, qui est un tissu extrêmement précieux mais aussi extrêmement sensible. C'est l'objectif du traitement par IKERVIS, qui est le seul médicament ayant eu une AMM dans cette indication.

Concernant la prise en charge, qu'en est-il du traitement actuel en France des patients adultes atteints de kératite sèche sévère ? Vous le savez, en France, la ciclosporine a une place prépondérante dans la stratégie thérapeutique. C'est un point véritablement important dont nous souhaitons aujourd'hui discuter avec la commission.

La ciclosporine est un immunosuppresseur. Néanmoins, j'attire votre attention sur la particularité de sa concentration topique dans cette pathologie. On utilise un collyre à 1 milligramme par millilitre, soit 0,1 %, et la molécule va agir principalement sur la composante inflammatoire de la maladie de la sécheresse oculaire. Son action va diminuer l'inflammation qui entretient la maladie et va surtout favoriser la cicatrisation de la cornée, et ainsi éviter toutes les complications cornéennes majeures que l'on pourrait avoir, dont la perte de l'acuité visuelle.

Les sociétés savantes françaises et internationales d'ophtalmologie considèrent toutes la ciclosporine comme clé dans la stratégie thérapeutique, c'est-à-dire en deuxième ligne après l'échec des premières mesures telles que l'emploi de lubrifiants oculaires. La ciclosporine a en effet été considérée comme un « progrès majeur » du fait de son efficacité, notamment de par son action sur la kératite. C'est la terminologie utilisée par la Société française d'ophtalmologie.

J'aimerais souligner aussi qu'au-delà de ces recommandations en France, la ciclosporine est très largement utilisée dans la stratégie thérapeutique avec l'utilisation des préparations hospitalières à défaut de la prise en charge d'IKERVIS.

En synthèse, la ciclosporine est un progrès thérapeutique pour traiter localement ces kératites sèches sévères et éviter toutes les complications cornéennes, notamment la perte irréversible de l'acuité visuelle.

Quels sont les points saillants nous amenant à solliciter à nouveau une prise en charge d'IKERVIS ? Comme nous venons de le souligner, la ciclosporine a une place bien reconnue dans la stratégie thérapeutique par la communauté scientifique et médicale, et ce au niveau international. De plus, étant la seule ciclosporine avec une AMM dans cette indication, IKERVIS doit donc avoir une place privilégiée par rapport aux préparations hospitalières.

On pourra souligner notamment une balance efficacité/tolérance qui a été étudiée pendant dix ans de développement, contrairement aux préparations hospitalières qui, vous l'avez souligné, n'ont été ni étudiées ni approuvées. Avec IKERVIS, nous avons un suivi de pharmacovigilance rigoureux et systématique. Nous avons une posologie claire et déterminée, une standardisation de son processus de fabrication, et enfin une disponibilité sur l'ensemble du territoire, ceci n'étant pas le cas des préparations hospitalières.

Comme vous l'avez aussi justement noté, la mise à disposition d'IKERVIS amènerait une équité d'accès pour tous les patients en France et s'intégrerait dans la stratégie thérapeutique au regard de ces recommandations sur la place reconnue de la ciclosporine dans le traitement de la kératite sévère, mais aussi de l'utilisation actuelle importante des préparations hospitalières en France.

Cela permettrait finalement de gommer une incohérence médicale mais aussi réglementaire qui amène aujourd'hui les préparations hospitalières à être prises en charge alors qu'un médicament avec AMM, IKERVIS, est disponible mais non pris en charge à ce stade dans cette indication.

Si nous nous tournons maintenant vers le développement clinique d'IKERVIS, il est à souligner que l'ensemble des études, qui ont toutes été évaluées par la commission, ont montré une amélioration consistante du paramètre clinique clé qu'est la kératite, c'est-à-dire une diminution systématique du score de la CFS, soit comme un critère principal, soit comme un critère secondaire selon les études.

Je souhaite préciser que l'objet des deux études d'enregistrement SANSIKA et SICCANOVE, était finalement plus large que le cadre final de l'indication de l'AMM, car incluant comme critère primaire symptômes et kératite, et visant initialement le traitement de la sécheresse oculaire sévère. Néanmoins, dans notre indication actuelle, qui est plus restreinte et qui se focalise sur le traitement de la kératite sévère, et sur la base des résultats du CFS comme critère principal ou équivalent, elles ont permis d'établir une balance bénéfice/risque positive pour IKERVIS.

Il s'agit d'un niveau de preuve avec les limitations méthodologiques que vous connaissez bien puisque la composante symptômes, comme composite end point ou critère, n'est pas sortie. C'est cependant un niveau de preuve jugé suffisant, certes non conventionnel, mais satisfaisant, basé sur l'ensemble des données et la réplication de résultats statistiques et d'observations, puisqu'IKERVIS a montré de manière répétée son effet sur la diminution de la CFS, et ce dans plusieurs études randomisées ou en ouvert, que ce soit en valeur moyenne ou en taux de répondeurs. En pratique, nous en avons parlé, cette diminution de la CFS permet une régénération de la cornée et améliore le pronostic de la maladie de la sécheresse oculaire au long terme.

Enfin, un recours au traitement par IKERVIS chez plus de 10 000 patients par an lors de la période ATU et post-ATU a confirmé l'intérêt d'IKERVIS en vie réelle pour les patients et les prescripteurs.

Par ailleurs, et pour répondre à la sollicitation de la commission, nous avons intégré dans notre dossier de nouvelles données confirmant l'intérêt d'IKERVIS en vie réelle. Il s'agit :

- de l'étude européenne observationnelle PERSPECTIVE sur 500 patients qui confirme les éléments précédents, à savoir toujours une balance bénéfice/risque positive, avec une nouvelle fois une diminution moyenne significative du score CFS ;
- de l'étude post-AMM ou post-inscription, sur 350 patients, qui amène aux mêmes conclusions.

Vous nous aviez interrogés aussi sur la tolérance du produit lors du premier avis. Ces deux études supplémentaires ont, elles aussi, confirmé la bonne tolérance d'IKERVIS.

Nous soulignons également qu'après sept ans de commercialisation dans le monde, il est estimé que plus de 200 000 patients ont bénéficié du traitement par IKERVIS, ce qui nous donne un recul important sur son rapport efficacité/tolérance, et l'ensemble de ces éléments confirme de manière répétée l'efficacité, mais aussi le profil de tolérance favorable d'IKERVIS dans son indication de l'AMM et son intérêt pour les patients, c'est-à-dire toujours l'amélioration de la kératite sévère.

Certes, d'autres résultats de l'étude post-inscription sont attendus, mais ceux-ci concernent uniquement la phase d'entretien. Ils ne portent pas directement sur l'indication de l'AMM. Nous avons récemment versé les résultats de la première année, qui portaient sur l'amélioration de la kératite sévère et sa corrélation avec l'évolution des symptômes. C'est dès aujourd'hui que les patients ont besoin de cette solution et nous pensons que l'ensemble des preuves apportées dans le cadre de l'AMM et sa poursuite devraient permettre une prise en charge d'IKERVIS pour le traitement de la kératite sévère.

Comme précisé précédemment, IKERVIS a été largement utilisé pendant la période d'ATU et de post-ATU, c'est-à-dire entre 2014 et mi-2021. La Société française d'ophtalmologie a réalisé une enquête auprès des ophtalmologistes adhérents sur l'impact de la fin de l'accès précoce d'IKERVIS, dont les résultats ont été versés au dossier. En voici quelques points importants.

D'abord, en quelques jours, près de 600 ophtalmologistes se sont mobilisés. Ils ont participé, avec plus de 80 % de satisfaction sur l'effet thérapeutique d'IKERVIS dans la prise en charge de la kératite sévère. Les trois quarts d'entre eux ont dû revenir à la ciclosporine en préparation hospitalière, ce qui confirme à nouveau le rôle clé de la ciclosporine dans le schéma thérapeutique.

Un répondant sur deux a rencontré une difficulté à se procurer la ciclosporine en préparation hospitalière auprès des pharmacies à usage intérieur, avec un point très sensible qui a été celui des échecs thérapeutiques au moment du switch, alors que les patients étaient précédemment bien équilibrés avec IKERVIS. Ces retours de médecins et de patients, qui sont aussi des données en vie réelle, sont très parlants et montrent à nouveau le besoin médical d'IKERVIS dans la vraie vie et sa place dans l'arsenal thérapeutique.

Je vous remercie.

Catherine Curutchet. - En synthèse, nous sollicitons l'évolution du SMR d'IKERVIS et nous vous remercions de considérer les éléments que nous avons partagés, à savoir :

- la balance positive du rapport bénéfice/risque d'IKERVIS ;
- l'efficacité consistante d'IKERVIS sur l'amélioration de la kératite sévère ;
- un profil de tolérance favorable confirmé ;
- une équité d'accès en France pour les patients, avec une homogénéité de traitement standardisé et approuvé, et une disponibilité sur l'ensemble du territoire, à l'inverse

des préparations hospitalières et de leurs limites.

Je me permets de préciser également qu'une éligibilité au remboursement de droit commun d'IKERVIS donnera une égalité d'accès au marché par rapport aux préparations hospitalières dans la même indication.

Au regard de ces éléments et de la place importante de la ciclosporine dans la stratégie en place en France, un SMR important serait cohérent avec ces réalités. Néanmoins, et afin de permettre aux patients d'accéder à IKERVIS, nous sollicitons a minima un SMR faible, tel qu'octroyé en 2015 dans la même indication et la même population.

Je vous remercie beaucoup de votre écoute. Nous sommes à votre disposition pour toute question.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je vous remercie. Nous avons entendu vos arguments. Comme vous le savez, nous évaluons également vos dossiers sur des aspects méthodologiques, qui ont certainement joué un rôle dans notre réflexion concernant le produit. Y a-t-il des questions ou des commentaires de la part des membres de la commission ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'avais juste une question. Je voulais savoir quand les données, qui seront comparatives si j'ai bien compris, seront disponibles. Effectivement, comme dit précédemment, la méthodologie du dossier est très faible.

Jean-Sébastien Garrigue.- Merci pour cette question. Les données de la deuxième période de l'étude au complet seront disponibles à la fin 2023 et nous sommes entrés dans la période 2 de l'étude, qui est la phase d'entretien. C'est-à-dire qu'après un an de traitement sous IKERVIS, les patients qui ont été répondeurs sur la kératite et qui représentent 80 % des patients entrent dans cette deuxième période d'entretien et sont randomisés entre IKERVIS et son véhicule pour continuer à évaluer l'évolution des signes de la kératite versus les symptômes, et aussi mieux comprendre quel est le schéma de traitement dans cette phase d'entretien, c'est-à-dire au-delà de l'indication de l'AMM, qui est le traitement des kératites sèches sévères.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Est-ce en double insu ou juste en ouvert ?

Jean-Sébastien Garrigue.- La deuxième partie est en double insu pour cette phase d'entretien, un peu comme si c'était un randomized withdrawal en partie en période d'entretien. Nous pensons que les données actuellement disponibles d'IKERVIS versus son véhicule sur la kératite permettent d'établir un bénéfice/risque positif, et dans un deuxième temps nous aurons ces données de la phase d'entretien qui permettront de savoir s'il faut, au-delà de six ou douze mois de traitement par IKERVIS, continuer cette phase d'entretien pour éviter une récurrence de forme sévère, ou si l'on peut avoir un traitement subchronique. Il me semble que c'est l'enjeu de la deuxième partie de l'étude.

Effectivement, c'est en double insu, mais il nous semble que ce sont des données qui portent au-delà du cadre de l'AMM et de l'indication pour laquelle nous demandons une éligibilité au remboursement.

Michel Clanet, Vice-Président.- Jean-Claude ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Ma question rejoint un peu la précédente sur la prévention des récides. On a bien compris que l'anomalie causale était la sécheresse oculaire et que la complication était la kératite. Une fois les lésions de kératite améliorées sous ciclosporine, cela n'a pas d'effet, bien sûr, sur la sécheresse oculaire qui demeure et qui comporte potentiellement le risque de récive. Par conséquent, dans la logique du traitement que vous allez tester dans cette deuxième phase, c'est un traitement continu et de durée indéterminée.

Jean-Sébastien Garrigue.- Oui, c'est cela. L'Agence européenne du médicament avait souhaité avoir des données de long terme, d'abord pour comprendre l'efficacité à long terme, pour s'assurer qu'il n'y avait pas de risque de complication lié au traitement, et qui n'est pas le cas, et pour comprendre le schéma de traitement au-delà de la phase d'initiation du traitement. La question est de savoir, une fois qu'on a traité les kératites sévères, comment prévenir leur récurrence.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Alors que l'anomalie causale persiste.

Jean-Sébastien Garrigue.- Oui. Comme vous le savez, il s'agit souvent d'étiologies systémiques comme des Gougerot-Sjögren, des lupus, des désordres hormonaux et de choses comme cela, donc on n'agit pas directement sur l'étiologie, effectivement. L'enjeu est d'éviter d'avoir affaire à nouveau à des kératites sévères qui exacerbent les symptômes, puisque les symptômes précèdent la kératite, et d'éviter que cela devienne des douleurs neuropathiques. En effet, en s'installant dans le temps, la chronicité de la kératite donne un mauvais pronostic sur la sécheresse oculaire au long terme.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien, merci beaucoup. Nous vous remercions de cette présentation. Nous allons délibérer, nous allons vous demander de vous déconnecter.

Jean-Sébastien Garrigue.- Merci, au revoir.

(Catherine Curutchet, Jean-Sébastien Garrigue, Caroline Roy et Charlotte Damiano quittent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Je n'ai pas entendu d'élément nouveau qui réponde aux questions méthodologiques qui avaient été évoquées lors de la discussion du mois de juin. Le chef de projet veut-il faire un commentaire ?

Un chef de Projet, pour la HAS.- Oui. J'aurais voulu vous partager un paragraphe issu du rapport de la SFO de 2015 sur les pathologies de la surface oculaire, dont la sécheresse oculaire, qui peut permettre d'avoir un éclairage sur les difficultés à mettre en évidence une efficacité de la ciclosporine dans cette indication.

« En raison de sa diversité étiologique et physiopathologique et du manque de corrélation systématique entre les symptômes d'irritation oculaire et les tests cliniques, l'évaluation de la sévérité d'une sécheresse oculaire peut s'avérer problématique. Ces difficultés peuvent influencer sur la prise de décision thérapeutique, compliquer l'évaluation de la progression de la maladie et compromettre souvent le succès des essais cliniques. »

Si chez la majorité des patients atteints de sécheresse oculaire il existe une certaine concordance entre les symptômes et les signes cliniques, il a été rapporté que jusqu'à 40 % des patients avaient des discordances entre les symptômes et les signes cliniques et que la sévérité des symptômes n'était pas forcément corrélée à celle des dommages tissulaires. Plusieurs mécanismes physiologiques peuvent expliquer ces discordances.

Au cours de la sécheresse oculaire précoce ou légère, on peut noter une hyperalgésie qui peut causer un inconfort oculaire important avec des lésions tissulaires minimales. À l'opposé, au cours d'une atteinte plus grave ou chronique, les nerfs cornéens peuvent être endommagés et entraîner une diminution de la sensibilité cornéenne, ce qui peut effectivement réduire l'inconfort ou en limiter l'intensité alors même que les lésions cornéennes progressent.

La discordance entre les signes et les symptômes peut aussi être due au manque de spécificité, de sensibilité et de reproductibilité des tests cliniques et biologiques utilisés pour l'évaluation de la sécheresse oculaire. »

Michel Clanet, Vice-Président.- Il me semble également me rappeler qu'il y a une étude Cochrane de la ciclosporine dans les kératites qui dit qu'il n'y a pas de possibilité de conclusion formelle sur ce sujet.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je n'ai plus le souvenir de cette méta-analyse, mais dans mon souvenir, il y avait un ensemble d'études sur la ciclosporine qui étaient discordantes. Elles n'allaient pas toutes dans le même sens et il y avait des problèmes de niveau de qualité méthodologique des études. En plus, dans la sécheresse oculaire, un autre élément qui complique les choses est que le véhicule, l'excipient lui-même, peut avoir un effet bénéfique sur la sécheresse oculaire.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour compléter, dans les deux études de phase 3 qui ont été versées initialement en 2015, ils n'ont pas réussi à démontrer la supériorité versus le véhicule. Il y avait deux études et il n'y avait pas de supériorité démontrée à ce moment-là.

Michel Clanet, Vice-Président.- François souhaite poser une question.

François Lacoïn, membre de la CT.- Oui. Je suis d'accord sur le fait qu'ils n'apportent apparemment rien de nouveau, mais j'ai une question un peu plus sur le principe.

J'ai des patients qui étaient sous IKERVIS et qui n'en ont plus la possibilité, puisqu'il n'y en a plus en pharmacie, mais qui avec une ordonnance hospitalière, puisqu'ils sont suivis à Lyon chez un ophtalmologue, envoient une ordonnance à Paris à l'AP-HP pour qu'on leur envoie de la ciclosporine.

Il y a tout un micmac, mais finalement ils continuent à avoir un traitement avec la ciclosporine parce qu'ils peuvent recevoir le produit via La Poste, avec des manœuvres un peu compliquées. J'ai du mal à comprendre pourquoi cela reste possible dans ce cadre-là alors que ce n'est pas pris en charge. Il y a quelque chose qui m'échappe dans le fonctionnement.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous avons eu le même problème quand nous avons évalué la ciclosporine dans je ne sais plus quelle spécialité dans les greffes.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, c'était CICLOGRAFT.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'était un accès précoce, pas une inscription.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui. Enfin, il y avait exactement la même difficulté, avec en particulier des équipes qui étaient pour et des équipes qui étaient contre sans qu'il y ait de démonstration réelle de preuve. La question, comme l'avait fait remarquer Jean-Claude qui avait signalé qu'il avait commencé à s'intéresser à la ciclosporine intraoculaire dans les années 1970, serait d'avoir des études qui démontrent que c'est un médicament utile et efficace.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- J'ai une remarque, Michel. J'ai trouvé que leur exposé était assez bien mené et assez brillant. Le point fort était de dire que c'est quand même un comble de penser qu'IKERVIS, qui a une AMM, n'a pas été reconnu comme ayant un bénéfice important alors que « sous le manteau », il y a des tas de préparations magistrales, comme cela a été rapporté par François Lacoïn, avec un micmac entre l'AP-HP qui doit faire une pharmacie hospitalière et Lyon. C'est un paradoxe.

Par contre, ils n'ont apporté aucun argument supplémentaire. Il faut vraiment attendre 2023. De deux choses l'une. Soit leurs arguments seront décisifs, et à ce moment-là nous changerons d'avis, soit au contraire il n'y a pas d'argument décisif à apporter au dossier et nous resterons avec un jugement négatif. Non ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Il me semble, oui. Il me semble qu'il y a aussi une ciclosporine du même laboratoire, sous un autre nom. Il y a un collyre avec de la ciclosporine.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, dans une autre indication. C'est exactement le même produit mais c'est une autre indication.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est là qu'il y a le micmac. Le comble, c'est qu'on dénie un statut de médicament à IKERVIS, qui a l'AMM, alors que des préparations magistrales pour d'autres indications servent sous le manteau. Là, il y a un paradoxe.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ils ont aussi un médicament qui a l'indication et c'est de la ciclosporine sous un autre nom. C'est le même.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- C'est un sujet différent.

Michel Clanet, Vice-Président.- Quelle est l'indication ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est la kératoconjonctivite vernale de l'enfant.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Ce n'est pas pareil. J'ai le même trouble que Jean-Christophe et Albert, en fait. L'intérêt d'avoir un statut et une AMM, c'est éventuellement de garantir la sécurité, et j'ai vu d'ailleurs que l'ANSM avait fait un retrait de certains de leurs lots qui avaient été contaminés, du même médicament qui continue à être commercialisé même en dehors d'une prise en charge.

D'un autre côté, on va être beaucoup moins exigeant avec les préparations hospitalières et cela me trouble un peu. Est-ce que ce n'est pas un dossier qu'il faut garder ouvert avec l'ANSM, quand même ? Cela dépend également de la fréquence de prescription. Avons-nous des données là-dessus ? Si ce sont des prescriptions liées à des pharmacies hospitalières et à des préparations hospitalières, cela m'étonnerait que nous en ayons. C'est quand même troublant.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous sommes bien d'accord.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Pour vous expliquer un peu le circuit, je ne sais pas si le ministère voudra compléter, mais en gros, il y a une fin de prise en charge d'IKERVIS dans le cadre du post-ATU. Cela a débuté le 31 juillet 2021.

Ensuite, il y a tout un système de continuité de prise en charge. Pendant les trois mois qui suivaient cet arrêt de prise en charge, c'était une prise en charge par l'assurance maladie. À la fin de ces trois mois — et c'est encore le cas aujourd'hui pour quelques semaines — le produit IKERVIS était mis à disposition par le laboratoire au niveau des PUI. Les patients pouvaient se le procurer via les PUI, en revanche ce n'était pas remboursé par la sécurité sociale. Voilà pourquoi il y a eu des flux de patients vers les PUI. C'était pour se procurer IKERVIS, qui n'était plus disponible en ville.

Michel Clanet, Vice-Président.- Le souci, dans ce type de dossier, c'est que nous avons là un produit qui, pour des raisons diverses, au niveau européen, a eu l'AMM, avec un dossier qui méthodologiquement n'est pas convaincant, dans lequel il y a une pratique clinique des ophtalmologistes qui n'est probablement pas confirmée formellement par des études scientifiques et avec, dans le cadre du contexte des kératites, un certain nombre de multiples étiologies avec des maladies qui rechutent, des Gougerot-Sjögren, etc.

Nous sommes donc confrontés à une situation où il y a un produit qui a l'AMM, qui pharmaceutiquement est parfaitement bien contrôlé et encadré, et une utilisation pratique par nos amis ophtalmologistes de préparations peut-être un peu plus variables parfois dans leur niveau de qualité pharmaceutique.

La dernière fois, sur les données purement méthodologiques et scientifiques, avec l'aide d'un expert ophtalmologiste, nous avons décidé d'attendre 2023. Nous avons déjà ce sujet la dernière fois et je n'ai pas entendu aujourd'hui d'apport nouveau nous permettant de savoir si la ciclosporine est utile dans cette indication ou non.

Je suis, comme vous, complètement partagé par rapport à cela, avec déjà l'histoire de CICLOGRAFT antérieurement. Personnellement, j'ai envie de suivre ce que nous avons dit la dernière fois. Je n'ai rien entendu qui me fasse vraiment changer d'opinion. C'est vrai que la présentation était bien faite et c'est vrai qu'ils ont appuyé là où cela pouvait faire un peu mal, mais ils ne nous ont pas donné de réponse sur le plan scientifique.

Je vous propose de voter entre le maintien et le non-maintien, et si ce n'est pas le maintien, nous voterons sur le SMR et l'ASMR.

Hugues Blondon, membre de la CT.- En gros, il y a un usage bien établi chez les ophtalmologues sans niveau de preuve, mais apparemment c'est prescrit. Est-ce qu'un SMR conditionnel serait déraisonnable en attendant les résultats de 2023, puisqu'il y a des prescriptions de ce produit ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est ce que j'allais proposer, un SMR conditionnel.

Michel Clanet, Vice-Président.- Est-ce que le SMR conditionnel est possible dans ce contexte, Sophie ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui. Il y a des études qui vont arriver et qui vont répondre aux questionnements actuels, nous l'espérons.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je vous propose de voter d'abord entre le maintien et le non-maintien. S'il n'y a pas de maintien, à ce moment-là nous envisagerons un SMR conditionnel faible avec ASMR V.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Ilhem Chekroun, de la DSS, voudrait faire un commentaire.

Ilhem Chekroun, pour la DSS.- C'était en complément de ce que Madame Kelley a déjà dit. Il y a un engagement du laboratoire à mettre à disposition le traitement un an après la fin de l'ATU. D'après ce que je comprends des discussions, j'entends qu'il y a des préparations hospitalières qui sont mises à disposition, mais la qualité de la donnée et de la démonstration clinique est de la responsabilité de l'industriel qui dépose le dossier et qui vient faire la demande pour une prise en charge. C'est ce qui avait été reproché par la commission, il me semble.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, tout à fait.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Oui, mais si c'est utilisé en dehors d'un niveau de preuve et si cela laisse le champ aux préparations hospitalières, nous avons quand même un problème.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Oui, tu as raison. D'un autre côté, si nous maintenons notre avis pendant un an, ils ont encore l'utilisation du produit, donc attendons 2023.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il n'est plus remboursé.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Il n'est plus remboursé depuis le 31 octobre 2021. Il est mis à disposition jusqu'au 1^{er} novembre 2022 par le laboratoire, mais de façon payante.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est dans le cadre de la continuité.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Avec un SMR conditionnel, on comble jusqu'à 2023.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui et non parce qu'il faudra quand même qu'il y ait une négociation de prix donc ce n'est pas sûr. Cela ne dépendra pas de nous.

Michel Clanet, Vice-Président.- À ce moment-là, cela dépendra de l'évaluation en 2023. Non ?

Clément Hartmann, pour la DGOS.- En effet, comme nous sommes en post-ATU, le dossier repart à zéro pour une négociation de prix, donc ce ne sera pas une inscription immédiate.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Votons.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous votons entre le maintien et le non-maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 21 votants. Nous avons 12 voix pour le maintien, 8 voix contre le maintien et 1 abstention. C'est donc le maintien de l'avis précédent qui l'emporte.

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