



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 novembre 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. DYSPOORT - Examen – Extension d’indication

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à DYSPOORT.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Mesdames Mallat et Castaigne ne peuvent pas assister l’examen de ce dossier compte tenu de leurs liens d’intérêt.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- À tout à l’heure. Prévenez-moi quand ce sera fini.

(Ariane Mallat et Sylvie Castaigne quittent la séance.)

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous voyez aujourd’hui l’extension d’indication de la spécialité DYSPOORT, qui est la toxine botulinique de type A, en 300 et 500 unités en poudre pour solution injectable.

La toxine botulinique de type A, dans ce contexte, s’administre par injection intradétrusorienne à la dose recommandée de 600 unités ou 800 unités si la réponse est insuffisante ou s’il s’agit d’une forme sévère. Le laboratoire sollicite l’inscription sur la liste des collectivités dans l’indication de l’AMM, qui est le traitement de l’incontinence urinaire chez les adultes avec une hyperactivité neurologique du détrusor due à une blessure médullaire traumatique ou non ou à une sclérose en plaques, qui effectuent régulièrement un sondage intermittent propre.

Sur la diapositive, nous vous rappelons que le comparateur cliniquement pertinent, BOTOX, est aussi indiqué en cas de mode mictionnel spontané qui est conservé. C’est la nuance par rapport à DYSPOORT.

DYSPOORT a eu dans cette indication une AMM en juin 2022 et le laboratoire revendique un SMR important en cas d’échec aux anticholinergiques et une ASMR V par rapport à BOTOX. Il revendique un ISP et une population cible entre 14 650 et 25 800 patients.

Le laboratoire nous a présenté les résultats combinés de deux études cliniques de phase 3 comparatives, randomisées, multicentriques, qui comparaient l’efficacité de deux doses de DYSPOORT, 800 ou 600, à celle d’un placebo, chez des adultes blessés médullaires ou ayant une sclérose en plaques et qui utilisaient régulièrement le sondage intermittent propre comme mode mictionnel et en échec — c’est-à-dire l’inefficacité ou l’intolérance — à un traitement de l’HBN par voie orale. Nous avons donc 485 patients randomisés.

Concernant le critère de jugement principal, on a eu une réduction significative du nombre d’épisodes d’incontinence urinaire hebdomadaires à la semaine 6. Que ce soit pour DYSPOORT 600 versus placebo ou DYSPOORT 800 versus placebo, nous avons en moyenne une différence de -10 épisodes. Concernant les 6 critères de jugement secondaires qui étaient tous hiérarchisés, ils ont tous été en faveur de DYSPOORT. Nous notons que 36,1 % des patients sont continents sous DYSPOORT 600 unités versus 2,9 % dans le groupe placebo, avec une différence statistiquement significative et une amélioration de la fonction vésicale sous DYSPOORT.

Nous avons également une différence significative concernant la qualité de vie, qui était l'un des critères secondaires hiérarchisés.

En termes de tolérance, les principaux événements indésirables sont les infections urinaires et la rétention d'urine.

Concernant les points de discussion de ce dossier, en termes positifs, nous avons une supériorité de DYSPORT par rapport au placebo en termes de nombre d'épisodes d'incontinence urinaire hebdomadaires et également sur tous les critères secondaires d'efficacité qui étaient hiérarchisés. Le profil de tolérance n'a pas été modifié par rapport à BOTOX.

En termes négatifs, nous n'avons pas de données cliniques sur la réduction des complications rénales ni sur le maintien de l'efficacité au-delà de 2 injections. C'était la même chose pour le dossier BOTOX. S'agissant du critère d'inclusion de ces deux études, il y avait une réponse insuffisante après plus de 4 semaines de traitement oral de l'HDN concernant environ 50 % des patients, ce qui ne permet pas aujourd'hui de positionner DYSPORT chez les patients naïfs de traitement anticholinergique.

Le laboratoire a en plus déposé une comparaison indirecte versus BOTOX, mais cette comparaison était peu exploitable. On rappelle également que les posologies entre BOTOX et DYSPORT ne sont pas superposables.

Avant de passer à l'expert sollicité, qui était le Professeur Niaudet, je souhaitais apporter une précision à un commentaire fait par Monsieur Daubert, que je remercie pour sa relecture. Vous avez noté que le projet d'avis qui vous a été proposé adopte le nouveau format simplifié.

Dans la mesure où il s'agit d'un projet d'avis, nous vous avons fait des propositions de conclusion sur le SMR et l'ASMR. Ces conclusions ont été discutées et validées avec l'expert, Monsieur Niaudet. Elles ont été également présentées en Bureau. Je rappelle qu'il s'agit vraiment de propositions qui vous sont simplement soumises pour un vote. Nous proposons simplement de simplifier le processus avec un projet d'avis d'emblée compte tenu de l'absence de difficultés sur ce dossier qui a bien été validé par Monsieur Niaudet.

Je vous laisse la parole.

Pierre Cochet, Président. - Merci. Patrick ?

Patrick Niaudet, membre de la CT. - Je pense que le chef de projet a pratiquement tout dit. Je rappelle que la toxine botulinique administrée en injection dans le muscle détroisor lors d'une cystoscopie agit en bloquant la libération d'acétylcholine des terminaisons nerveuses parasympathiques, ce qui a pour résultat une certaine paralysie du muscle détroisor et donc une diminution de l'hyperactivité de ce muscle, une diminution des épisodes d'incontinence urinaire et une augmentation de la capacité vésicale.

Le chef de projet a rappelé les deux études de phase 3 de supériorité randomisées multicentriques versus placebo chez les patients blessés médullaires ou présentant une sclérose en plaques et qui, malgré un sondage intermittent propre, continuaient à avoir des incontinenances urinaires, en échec ou intolérants aux traitements anticholinergiques.

Il y a un effet sur le critère de jugement principal tout à fait net, avec une réduction significative du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire à la fin de la sixième semaine, avec une diminution d'environ 10 à 11 épisodes. Sur les critères secondaires d'efficacité, il y a une augmentation de la capacité maximale d'urine dans la vessie mesurée par cystomanométrie, une diminution de la pression maximum lors du stockage d'urine, et 12 fois plus de patients continents dans le groupe traité par rapport au groupe placebo.

Le score de qualité de vie est également positif. En termes de tolérance, comme cela a été rappelé, ce sont surtout des infections urinaires, des bactériuries, des hématuries et des épisodes de rétention d'urine qui surviennent juste après l'acte d'injection.

L'efficacité est démontrée, donc je pense que nous pouvons proposer, comme le demande le laboratoire, un SMR important et une ASMR V par rapport à BOTOX.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Francis ?

Francis Bonnet, membre de la CT.- Je voulais juste savoir quelle était la fréquence d'administration et comment cela se positionnait par rapport à la neurostimulation S3.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Autant que je me souviens, c'est de l'ordre de 3 semaines.

Michel Clanet, Vice-Président.- Non, c'est plus long, c'est plusieurs semaines à plusieurs mois et la stimulation S3 est effectivement réservée aux patients qui ne sont pas améliorés par la toxine. La stimulation est située en aval.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ok.

Pierre Cochat, Président.- Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'avais deux questions. La première est le mode d'administration. Pour les anticholinergiques, est-ce pareil ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Les anticholinergiques, c'est par voie orale.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, c'est bien ce que j'avais compris. Il y en a donc un qui est par voie orale et l'autre qui est assez invasif, quand même. Non ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Combien de fois est répétée la toxine botulinique ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est poursuivi après. Quand il y a échec des anticholinergiques par voie orale, on passe aux injections intradétrusoriennes et c'est poursuivi autant qu'il le faut.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ce que l'on fait, Sylvie, c'est que tant que cela marche, on continue. On essaie d'espacer les rythmes d'injection. Il y a des personnes chez lesquelles au long cours, l'efficacité s'atténue, et d'autres chez lesquelles on peut élargir les rythmes d'injection.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Pour revenir sur une petite polémique matinale, est-ce douloureux ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Les urologues font cela sous anesthésie locale, mais dans la vessie. Oui, cela peut être douloureux. Avant, on injectait aussi de la capsaïcine.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Chez les traumatisés médullaires, cela doit être assez peu douloureux. Non ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Chez les traumatisés médullaires, cela dépend s'ils ont une lésion totale ou partielle de la moelle et s'ils ont une anesthésie sous-jacente à la lésion complète.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- La deuxième question, c'est que j'ai vu que dans le bras placebo il y avait une baisse de 10 épisodes aussi. Le delta entre les groupes est donc de la même taille que l'effet placebo. C'est cela ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Effectivement.

Michel Clanet, Vice-Président.- Vous savez, les troubles urinaires chez les sclérosés en plaques, c'est quelque chose de très courant, très fréquent, et même au début de la maladie alors qu'ils n'ont pas de handicap majeur. Le premier élément très favorable a été les sondages en situation propre. Ce n'est pas toujours facile d'accepter de faire trois à six autosondages par jour. C'est donc un premier point qui a amélioré significativement la prise en charge de ces troubles.

La deuxième chose, c'est que quand on fait des autosondages et qu'on a une incontinence entre les autosondages, cela devient compliqué. Effectivement, les anticholinergiques ne marchent pas beaucoup là-dessus. La toxine botulique a amélioré la qualité de vie d'un nombre assez significatif de ces patients, et d'ailleurs l'étude vous le dit. Maintenant, ce n'est pas non plus un traitement qui marche à 100 %. Il y a quelques inconvénients, en particulier les infections urinaires à la suite, le fait qu'il faut trouver la bonne dose, etc. Ce n'est pas toujours d'une simplicité d'utilisation aussi facile que les anticholinergiques, mais les anticholinergiques ne marchent pas toujours.

Pierre Cochot, Président.- Cela s'applique aussi à d'autres vessies neurologiques. C'est vrai que cela apporte un plus certain. Jean-Claude ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je voulais revenir sur la forme du dossier PIC qui nous a été soumis pour DYSPORT, qui est assez inhabituelle, puisqu'il débute par un projet d'avis final avec l'indication d'un SMR, d'une ASMR, du choix de l'ISP.

Je me suis demandé à quoi cela correspondait, si c'était un bug, si c'était un test de réactivité des membres de la commission ou si cela préfigurait la forme des dossiers PIC à venir. Si c'est le cas, que vont devenir nos votes à la commission de transparence ? Vont-ils demeurer sous la forme que nous connaissons actuellement ou vont-ils devenir un vote binaire, pour ou contre un projet déjà ficelé ? Les choses ne sont pas tout à fait claires pour moi.

Pierre Cochat, Président.- Tu as raison. J'ai compris ta réaction. En fait, ce n'est pas du tout le chef de projet qui est responsable. Nous avons décidé cela au Bureau en considérant que certains de ces dossiers pouvaient passer sur un format PIS, et nous avons considéré qu'il était logique de le présenter comme cela. Ta réaction fait peut-être revoir la copie, mais elle fait revoir aussi le principe de les passer en PIS. C'est-à-dire que nous allons maintenir un format PIC, donc un format plus long. Je suis embêté parce que Sophie n'est pas là au moment où nous parlons. C'était par souci de gain de temps sur ce type de dossier.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je comprends.

Pierre Cochat, Président.- Le chef de projet veut réagir sur ce point.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour compléter ce que tu viens de dire, finalement, il nous semblait que c'était le meilleur format que nous pouvions proposer parce que c'est manifestement un dossier qui n'appelle pas beaucoup de discussions. Donc le format de procédure d'instruction simplifiée aurait pu être retenu, d'où le format que vous avez reçu qui pour le coup n'est pas du tout original en termes de propositions de conclusion.

Avec l'autre chef de projet, nous nous sommes dit qu'il serait bien que vous ayez un temps de discussion en commission, et c'est pour cela que nous l'avons quand même programmé dans le programme de la commission pour qu'il y ait un temps formel contrairement à une PIS où cela va plus vite. En fait, il y avait l'avantage du format PIS avec un projet d'avis sur lequel vous pouviez vous prononcer, et pour le coup vos votes ne sont pas automatiques, vous pouvez en discuter, puisque formellement vous allez décider là, et en même temps vous aviez la possibilité de discuter cette procédure d'instruction simplifiée.

C'était un mixte qui vous était proposé. Cela arrive pour des dossiers pour lesquels nous pensons que cela vaut le coup qu'il y ait un échange en commission. J'essaie juste de défendre cette procédure parce que je trouvais qu'elle était pas mal et je ne pense pas qu'elle fasse offense à votre libre arbitre.

Pierre Cochat, Président.- Si cela ne vous ennuie pas, ensuite nous allons faire un petit vote là-dessus parce que cela fait gagner pas mal de temps. Le Bureau s'était rangé derrière cette proposition. Nous suivrons, je comprends tout à fait, et cela n'a rien de non réglementaire, mais nous voterons quand même sur ce point si vous êtes d'accord. Je vous ferai voter après sur le maintien ou non de ce principe sur les dossiers qui ont le profil de DYSPORT.

Thierno Diatta, pour la HAS.- J'aimerais ajouter que ce n'est pas une procédure nouvelle. Nous l'avons déjà envisagée pour la pédiatrie, par exemple. C'est un projet simplifié pour les dossiers qui ne nous semblent pas soulever de problématique, notamment des dossiers d'alignement, par exemple d'alignement pédiatrique sur l'adulte ou d'alignement sur le comparateur, mais sous réserve d'une validation par les membres référents de la commission.

Le projet d'avis est rédigé par les chefs de projet, validé par les membres référents de la commission et le Bureau. Ce n'est pas une proposition qui vient uniquement des chefs de projet. Cette procédure va permettre effectivement d'alléger aussi le temps de passage en commission. Ce sont des dossiers qui vont être programmés pour une vingtaine de minutes, ce qui dégage du temps de discussion pour des dossiers qui posent plus de problèmes.

Pierre Cochat, Président.- Albert ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- J'ai une question pour le chef de projet. Sous quelle forme était administré le placebo ? Était-ce le standard of care ou est-ce qu'on injectait du sérum physiologique ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je ne saurais pas vous répondre.

Pierre Cochat, Président.- C'est une bonne question quand même. C'est important.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, c'est une bonne question. Patrick, as-tu la réponse ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je vais essayer de regarder ce point.

Pierre Cochat, Président.- Catherine ?

Catherine Simonin, membre de la CT.- Je rejoins Jean-Claude Daubert, je ne suis pas opposée à cette présentation, loin de là, si cela peut faire gagner du temps, c'est très bien. Par contre, sur les votes j'ai une proposition à faire. Quand on fait voter entre insuffisant et suffisant, on influence de fait le vote.

Pierre Cochat, Président.- Oui, nous allons revenir là-dessus. C'est autre chose et je vous en reparlerai.

Catherine Simonin, membre de la CT.- En présentiel, avant, nous votions à main levée et chacun prenait ses responsabilités, aujourd'hui nous votons un par un et cela influence également les votes.

Pierre Cochat, Président.- Non. Je suis d'accord pour le premier point, mais pas pour le deuxième parce qu'on peut considérer aussi a contrario que la salle est influencée par le vote à main levée, et que du coup on a une influence du groupe dans la salle que l'on n'a pas en individuel à distance.

Catherine Simonin, membre de la CT.- En individuel à distance je comprends très bien que nous votions un par un, nous ne pouvons pas faire autrement. Nous avons essayé des méthodes de vote qui ne fonctionnent pas, mais quand nous sommes en présentiel, je pense qu'il y a moins d'influence quand on vote à main levée. C'est mon avis.

Pierre Cochat, Président.- Nous ne reviendrons pas là-dessus pour l'instant. De toute façon, il y aura des décisions qui seront prises de manière institutionnelle pour les votes et comme je vous l'ai déjà dit, nous attendons un vote électronique, je ne sais toujours pas dans quel délai.

Pour l'instant, nous avons discuté de ce point des votes et nous avons considéré que l'influence qu'il pouvait y avoir dans la salle — et je suis le premier à l'avoir constaté — fait que nous avons repris un système de vote individuel. Pour ce que tu as dit sur le vote suffisant ou insuffisant, je suis de ton avis, nous avons une petite réflexion que nous avons conduite et que nous vous soumettrons très prochainement.

Nous prenons un dernier commentaire du chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous ne nous serions évidemment pas permis d'influencer d'une quelconque manière un vote sur un SMR, notamment insuffisant, mais en l'espèce c'était assez simple puisque c'était très similaire à ce qui avait été fait pour BOTOX. C'est d'ailleurs pour cela que c'était en procédure d'instruction simplifiée.

Pierre Cochat, Président.- Je vous ferai voter sur l'orientation après.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Juste pour répondre à la question qui était posée, dans l'étude il y avait deux phases, dont une phase comparative en double aveugle, avec l'administration d'une dose unique de DYSPORT ou d'un placebo. Il semble bien qu'il y ait une injection d'un placebo.

Pierre Cochat, Président.- Par la même voie d'abord, d'accord. C'est important. Je vais vous proposer de voter pour ou contre le SMR et l'ASMR qui ont été proposés. Ensuite, je vous ferai voter sur le principe de ces dossiers.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Y a-t-il l'ISP dans le vote ?

Pierre Cochat, Président.- Dans le vote il y avait l'ISP et comme pour BOTOX, nous avons mis « oui » à l'ISP. Le vote était un SMR important, une ASMR V par rapport à BOTOX et un ISP.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- BOTOX avait une ASMR III. Là, nous le mettons par rapport à BOTOX.

Pierre Cochat, Président.- C'est cela. Allons-y. Vous votez pour ou contre, en sachant que le « pour » est un SMR important, une ASMR V et un ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Nous avons 21 voix pour un ISP, un SMR important et une ASMR V.