



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 mars 2023

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. ZOKINVY – Audition – Inscription (CT)

Pierre Cochat, Président.- Nous allons voir ZOKINVY pour l'audition. Leur intervention sera en anglais.

(Rich Franco, Colin Hislop, Larry Shen et Bruno Bechade rejoignent la séance.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

Pierre Cochat, Président.- Bonjours messieurs-dames, désolé pour l'attente. Nous allons vous présenter rapidement les données de ZOKINVY. Ensuite, nous vous laisserons la parole pour quinze minutes précises, puis nous aurons une discussion avec vous pendant dix minutes précises.

[Propos en anglais — 01 :25 :20 – 01 :25 :35]

Rich Franco.— [Propos en anglais].

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour, vous recevez aujourd'hui les laboratoires EIGER BIO et INTSEL CHIMOS qui sont titulaire et exploitant de l'AMM de ZOKINVY pour l'audition de ce produit. Pour rappel, il s'agissait de la demande d'inscription de ZOKINVY aux collectivités dans l'indication de traitement des patients âgés de 12 mois et plus qui ont présenté un diagnostic génétiquement confirmé du syndrome de Hutchinson-Gilford ou de la laminopathie progéroïde présentant soit une mutation LMNA hétérozygote avec accumulation de protéine de type progérine soit une mutation ZMRSTE24 homozygote ou hétérozygote composite. Vous aviez adopté ce dossier lors du 19 février dernier et vos conclusions étaient un SMR modéré, une absence d'intérêt de santé publique et une ASMR IV.

Je vais vous rappeler très rapidement les éléments qui ont motivé cette ASMR IV. La CT a considéré que ZOKINVY apportait une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique compte tenu :

- des données qui sont disponibles et qui ont suggéré la supériorité du lonafarnib par rapport aux soins de support seuls dans une comparaison indirecte post hoc ayant comparé la survie globale de 62 patients atteints de progéria traités par lonafarnib versus une cohorte historique qui pouvait recevoir des soins de support, avec comme résultats une augmentation de 0,49 an pendant les trois premières années de suivi et une augmentation de 4,3 ans lors de l'analyse la plus récente du 1^{er} août 2021 ;
- du faible niveau de preuve de la démonstration avec notamment l'absence d'hypothèse posée quant au bénéfice potentiel en termes de suivi global et les nombreuses inconnues sur les caractéristiques des patients, notamment les traitements de support administrés et le statut mutationnel des patients qui pouvaient avoir un impact sur la survie ;
- de l'absence de données sur la diminution des événements cardiovasculaires qui sont caractéristiques de cette maladie ;

- de l'absence de données probantes sur la qualité de vie ;
- des données de tolérance qui sont marquées par des événements gastrointestinaux fréquents et d'intensité modérée mais qui peuvent néanmoins nécessiter une prise en charge médicale voire une interruption de traitement ;
- du besoin médical non couvert dans cette maladie ultra-rare et d'évolution fatale à court terme.

Je laisse la parole aux laboratoires pour qu'ils vous expliquent leurs revendications et leurs argumentations.

Rich Franco.- [Propos en anglais — 01 :29 :00 – 01 :30 :20].

Bruno Bechade.- Je suis pharmacien responsable d'INTESEL CHIMOS, l'exploitant de ZOKINVY pour la France. INTESEL CHIMOS est spécialisé dans les accès dérogatoires et exploitant pour de médicaments ayant des populations restreintes.

Rich Franco.- [Propos en anglais — 01 :30 :35 – 01 :45:30].

Pierre Cochat, Président.- [Propos en anglais — 01 :45 :41 – 01 :45 :45].

Sophie Kelley, pour la HAS.- Pour ceux qui le souhaitent, le laboratoire est accompagné de traducteurs.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- [Propos en anglais — 01 :46 :00 - 01 :46 :40].

Rich Franco.- [Propos en anglais — 01 :46 :40 – 01 :47 :15].

Larry Shen.- [Propos en anglais — 01 :47 :15 – 01 :48 :50].

Pierre Cochat, Président.- [Propos en anglais — 01 :48 :50 – 01 :49 :27].

Sylvie Chevret, membre de la CT.- [Propos en anglais — 01 :49 :27 – 01 :50 :15].

Rich Franco.- [Propos en anglais].

Colin Hislop.- [Propos en anglais — 01 :50 :15 – 01 :52 :50].

Pierre Cochat, Président.- Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- [Propos en anglais — 01 :52 :55 - 01 :53 :57].

Rich Franco.— Larry, do you want to comment on that?

Larry Shen.- [Propos en anglais].

Serge Kouzan, membre de la CT.- [Propos en anglais].

Larry Shen.- [Propos en anglais — 01:54:20 – 01 :55 :55].

Sylvie Chevret, membre de la CT.- [Propos en anglais — 01 :55 :55].

Larry Shen.- [Propos en anglais].

Sylvie Chevret, membre de la CT.- [Propos en anglais... — 01:56:30].

Larry Shen.- [Propos en anglais].

Sylvie Chevret, membre de la CT.- [Propos en anglais].

Larry Shen.- [Propos en anglais].

Sylvie Chevret, membre de la CT.- [Propos en anglais] .

Larry Shen.- [Propos en anglais].

Sylvie Chevret, membre de la CT.- [Propos en anglais — 01 :59 :00].

Pierre Cochat, Président.- [Propos en anglais].

(Rich Franco, Colin Hislop, Larry Shen et Bruno Bechade quittent la séance.)

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Dans l'étude cas témoin telle qu'ils l'ont décrite, ils ont pris chaque cas pour trouver un témoin du même âge et de même sexe, et quand il y en avait plusieurs ils ont tiré au sort, mais ils les ont quand même appariés individuellement donc ils ont introduit une corrélation dans les données.

Ce que nous avons déjà vu avec Corine et je me demandais si j'avais bien compris, c'est qu'ils ont tronqué le suivi de quelqu'un qui était dans le groupe contrôle pour ne pas qu'il soit suivi plus longtemps que quelqu'un du groupe traité. On perd de l'information, comme cela.

Pierre Cochat, Président.- Surtout sur si peu de patients, en plus.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, et si les gens ont vécu beaucoup plus longtemps, c'est important de le savoir donc je pense que cela introduit un biais dans leur comparaison, indépendamment de ce sur quoi j'avais insisté avec l'expert médecin sur cette maladie. Il me semble qu'il avait bien dit qu'à âge égal, il y avait des enfants avec des profils notamment d'atteinte cardiovasculaire très différents.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Comme l'a dit le chef de projet, l'âge et le sexe ne capturent pas tout le risque évolutif de la maladie, donc dans la comparaison des deux groupes, il y a potentiellement des facteurs de confusion qui n'ont pas été pris en compte.

Pierre Cochat, Président.- Oui, qui nous échappent. Nous nous arrêterons après Serge. Jean-Claude ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je voulais faire un petit commentaire sur l'évaluation du risque cardiovasculaire. J'étais assez déçu par la présentation qui n'apporte pas d'élément

nouveau en sachant quand même que le pronostic de cette maladie, au moins le pronostic précoce, est essentiellement lié aux complications cardiovasculaires. Je pense que nous n'aurons jamais, parce que cela ne faisait pas partie de l'analyse, de données cliniques sur les événements cardiovasculaires majeurs. Nous n'avons de données que sur la mortalité, pas sur les événements cardiovasculaires eux-mêmes.

Ils insistent beaucoup sur la vitesse de l'onde de pouls qui, c'est vrai, est sans doute le meilleur paramètre pour évaluer la rigidité artérielle. Ceci dit, je rappellerai quand même que la vitesse de l'onde de pouls n'a jamais été démontrée comme mesure prédictive des événements cardiovasculaires dans des études interventionnelles. Les données qu'ils nous montrent là n'ont donc qu'une portée extrêmement limitée.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est une question naïve, parce que je regardais les comparaisons des courbes de mortalité. Pourraient-ils amener une nouvelle analyse avec une méthodologie correcte ? Est-ce que cela pourrait changer l'évaluation que nous en faisons ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il me semblait qu'il y avait deux choses. Il y a le fait qu'ils n'ont apparié que sur l'âge et le sexe. L'argument du statisticien qui a dit « sinon je perds des enfants » me fait penser aux MAIC ou à d'autres comparaisons indirectes où les gens disent « je ne fais pas d'appariement parce que je perds tout le monde ».

Je trouve que c'est un mauvais argument parce que cela revient à dire qu'ils sont suffisamment différents pour qu'on n'arrive pas à les appairer. C'est presque un contre-argument pour eux de dire « si j'ajoute d'autres facteurs, je n'arrive pas à les appairer ». Cela veut bien dire qu'ils sont différents.

Pierre Cochat, Président.- Cela ne veut pas dire qu'ils sont différents, cela veut dire qu'ils peuvent être différents.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Moi je pense que cela veut dire qu'ils sont différents, parce que s'ils n'étaient pas différents ils arriveraient à les appairer. Ce qui m'avait frappée, c'est qu'il y a 62 enfants et qu'ils trouvent 62 témoins qui ont le même âge et le même sexe. J'avais trouvé cela déjà incroyable pour une maladie rare, donc je m'étais dit qu'ils avaient une grosse mine de témoins.

Pierre Cochat, Président.- C'est possible.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il me semble que non, ils en avaient dans les 84, de mémoire, ou 81. Ils en ont trouvé 63 dans les 81. Je me demande même déjà comment ils ont fait. Cela m'a vraiment étonnée.

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

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Concernant le fait qu'ils n'arrivent pas à appairer sur d'autres facteurs, s'ils n'arrivent pas à les appairer, c'est qu'ils sont différents. À âge égal, ils n'ont pas les mêmes facteurs cardiovasculaires.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Pouvons-nous voter, là ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je ne suis pas statisticienne du tout mais c'est vrai que comme vient de le dire Pierre, comme ils vivent jusqu'à 14 ans, il n'y a pas trop d'âges différents, et la répartition hommes-femmes est totalement similaire. Cela peut expliquer pourquoi ils ont réussi à pas mal matcher quand même. Sur les facteurs, je crois qu'ils avaient des difficultés parce que c'est une cohorte où il n'y a pas beaucoup de variables. Ceci dit, cela laisse quand même beaucoup de biais, je suis d'accord.

Pierre Cochat, Président.- Je propose que nous passions au vote. Le vote ne porte que sur l'ASMR. C'est uniquement sur ce point que le laboratoire a demandé à ce que nous rediscutions. Nous ne rediscutons pas du SMR qui était modéré. Je vous rappelle que nous étions sur un SMR modéré et une ASMR IV. Il n'y avait pas d'ISP. Nous allons voter sur le maintien ou non de l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 21 voix pour le maintien de l'avis.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y avait des observations qui portaient sur le libellé de l'ASMR. Globalement, il s'agissait de supprimer tout ce que nous avons mis sur les limites, sur le choix des facteurs d'appariement et tout cela parce qu'ils considéraient que l'EMA avait approuvé. C'était leur argumentation. Je pense qu'au regard des conversations, nous pouvons garder ce que nous avons écrit et qui semble totalement en accord avec vos discussions d'aujourd'hui. Je propose, si cela vous va, de ne pas supprimer.

Pierre Cochat, Président.- S'il n'y a pas de commentaire particulier, nous pouvons accepter cette proposition.