



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 21 juin 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. Examen - Inscription (CT) - ROCLANDA 50 µg/mL + 200 µg/mL (latanoprost/netarsudil) (CT-20214)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à ROCLANDA avec un peu d'avance.

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Concernant les liens du Docteur Clémence Le Pape, il n'a pas été identifié de liens susceptibles de la placer en situation de conflit d'intérêts.

(Clémence Le Pape rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Madame le Pape. On vous remercie de nous avoir rejoints pour l'évaluation de ROCLANDA, qui va nous être présenté d'abord par notre chef de projet. Ensuite, on vous laissera la parole. Ensuite, on donnera la parole à Sylvie Chevret pour les aspects méthodologiques.

Un chef de projet pour la HAS.- Vous allez examiner aujourd'hui la demande d'inscription de la spécialité ROCLANDA sur la liste Ville et Hôpital. ROCLANDA est un collyre, une association fixe associant deux principes actifs, le latanoprost et le netarsudil, indiqués pour la réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome primitif à angle ouvert ou d'hypertonie-oculaire chez les patients chez lesquels une monothérapie par prostaglandines ou netarsudil ne permet pas de réduire suffisamment la pression intraoculaire.

Ce produit a obtenu son AMM en janvier 2021 via une procédure centralisée. Le laboratoire revendique un SMR important dans l'indication de l'AMM, une ASMR V par rapport à GANFORT, qui est une autre association fixe utilisant la stratégie thérapeutique, sans ISP.

Très brièvement, sur les données d'efficacité, puisque les experts vont entrer un peu plus dans les détails. Trois études ont été déposées dans le cadre de ce dossier. Tout d'abord, deux études de supériorité versus les composants individuels de l'association. Il s'agissait de deux études randomisées, en double aveugle, multicentriques, réalisées aux États-Unis et au Canada, ayant inclus des adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire aux deux yeux. Le critère de jugement principal était la pression intraoculaire moyenne pour chacune des neuf mesures réalisées à 8 heures, 10 heures, 16 heures, la semaine 2, la semaine 6, et au troisième mois de traitement. Les résultats ont démontré une supériorité statistiquement significative en faveur de ROCLANDA par rapport à ses composants individuels, dans la population ITT, aux neuf temps de mesure.

Concernant la troisième et dernière étude déposée, il s'agissait d'une étude de non-infériorité versus GANFORT. Sur cette étude que le laboratoire se base pour ses revendications. Il s'agissait également d'une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, cette fois-ci réalisée en Europe avec plusieurs sites en France. Les patients inclus étaient insuffisamment contrôlés et/ou nécessitant un traitement par une association. Le critère de jugement principal était le même que pour les deux précédentes études. Les résultats ont démontré une

non-infériorité dans la population ITT. Il s'agissait de l'analyse principale, une non-infériorité de ROCLANDA par rapport à GANFORT dans la population ITT. Mais une analyse secondaire, cette fois-ci réalisée dans la population *per* protocole, n'a pas validé cette non-infériorité.

Un petit point sur le profil de tolérance du produit. Les effets indésirables étaient majoritairement oculaires et de gravité légère à modérée. Dans les études versus composants individuels de l'association, les mêmes effets indésirables ont été trouvés dans les groupes latanoprost netarsudil et netarsudil, à des fréquences plus élevées par rapport à l'autre composant individuel qui était le latanoprost. Vous pouvez voir sur cette diapositive les effets indésirables les plus fréquents, avec notamment une hyperémie conjonctivale retrouvée chez environ 60 % des patients dans le groupe ROCLANDA, ainsi que d'autres effets indésirables oculaires.

Concernant la dernière étude, l'étude de non-infériorité versus GANFORT, le profil de tolérance. Il a été trouvé beaucoup plus d'effets indésirables totaux oculaires et d'arrêts de traitement pour effets indésirables dans le groupe ROCLANDA par rapport au groupe GANFORT, avec à peu près les mêmes effets indésirables retrouvés que dans les précédentes études, l'hyperémie conjonctivale, la verticilliose cornéenne, l'hémorragie conjonctivale, etc.

Sur ce dossier, nous avons sollicité deux experts, d'abord le Docteur Clémence Le Pape, ophtalmologue au CHU de Rennes, ainsi que le Docteur Sylvie Chevret qui nous a envoyé son rapport, concernant notamment l'étude de non-infériorité. Je laisse la place aux deux experts.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Madame Le Pape, c'est à vous.

M^{me} le Dr LE PAPE. - Très bien. Je vais juste vous rappeler rapidement la pathologie, ça va être très simple. Le glaucome est une neuropathie optique qui est progressive, irréversible, et liée à une hypertension oculaire. C'est la seconde cause de cécité dans les pays développés. Cela représente un grand pourcentage de la population, tout est relatif, mais environ 1 à 2 % de la population de plus de 40 ans, plus de 10 % après 70 ans. C'est au moins 800 000 personnes traitées en France, 400 000 à 500 000 qui seraient non diagnostiquées, comme c'est vraiment asymptomatique. C'est extrêmement fréquent. Le seul traitement connu, c'est de lutter contre hypertension oculaire. En première intention, on lutte par des collyres hypotonisants.

Le EGS qui est *European Glaucoma Society* recommande en priorité, en première intention, une monothérapie. Dans l'ordre d'efficacité, on a les prostaglandines, ensuite les bêtabloquants. Les Rho-kinase, finalement, sont tout de même décrites dans les recommandations de l'EGS, les dernières qui sont sorties en 2021. Ensuite, on a les agonistes alpha2 et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Ensuite, on passe à une bithérapie si la PIO cible n'est pas atteinte, c'est-à-dire si l'on a une progression du glaucome, ou que la tension reste trop haute.

Ils recommandent également de privilégier les associations fixes pour faciliter l'observance et diminuer les effets secondaires. La majorité des associations fixes sont faites avec des bêtabloquants, soit associés à des prostaglandines comme le GANFORT qui est analysé dans l'étude MERCURY 3, ou avec des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Il y a une association

fixe qui ne contient pas de bêtabloquants, qui est le SIMBRINZA, un agoniste alpha adrénergique et inhibiteur de l'anhydrase carbonique.

Les comparateurs cliniques pertinents, c'est la bithérapie qui est disponible sur le marché. Le GANFORT, comparé dans le MERCURY 3, c'est le plus fréquemment prescrit, globalement, en bithérapie, c'est un comparateur assez logique. Le SIMBRINZA, effectivement, peut aussi être un comparateur pertinent puisque c'est un peu l'autre alternative si on n'a pas de bêtabloquants. Je n'ai pas vraiment d'étude très précise, mais c'est vraiment moins bien toléré et l'efficacité est moindre *a priori*.

Pour la couverture du besoin médical, on peut dire que c'est partiellement couvert, puisque surtout pour les patients contre-indiqués aux bêtabloquants, c'est typiquement ce genre de patients. Pour les patients contre-indiqués aux bêtabloquants, on a un manque potentiel de traitement à leur proposer. Il y a donc un vrai intérêt d'une nouvelle association avec un nouveau mécanisme d'action pour éviter de passer rapidement à une trithérapie. Puisqu'on n'a que le SIMBRINZA, sinon comme association.

J'avais remis quelques points, mais qui ont été détaillés tout de suite. Le critère de jugement principal a du sens, comparer la PIO moyenne à trois mois, cela permet de connaître l'efficacité initiale. On comprend bien que netarsudil avec latanoprost est supérieur à chacun de ses composants. Cela paraît assez cohérent.

Après, pour l'effet, pour la première analyse, c'était comparable avec une baisse de PIO par rapport à la *baseline* qui était bien utilisable en pratique clinique, avec les chiffres que vous voyez tout en bas de la diapositive. L'association netarsudil latanoprost, avec une baisse de PIO de 32 à 33 %, c'est quelque chose qui est vraiment utilisable en pratique de tous les jours, avec une efficacité meilleure que le latanoprost. C'était une bonne chose, et avec une population étudiée qui était tout à fait comparable à une population glaucomateuse française. C'était vraiment utilisable comme étude.

Après dans cette étude, il faisait une extension à douze mois avec 70 % des sujets restants. On pouvait tout de même utiliser ces données. On peut juste dire simplement que les chiffres étaient similaires à l'analyse à trois mois. *A priori*, l'effet serait stable dans le temps, mais cela reste une analyse secondaire.

Pour la tolérance, nous en avons parlé. C'est vraiment le point faible, je pense, de cette molécule avec des effets indésirables locaux qui sont vraiment assez importants. Environ 80 % des patients, c'était décrit dans le netarsudil latanoprost. C'étaient des effets indésirables déclarés comme modérés, mais qui conduisaient tout de même à 20 % d'arrêts du traitement versus 1,7 % dans le groupe latanoprost. C'est vraiment le point négatif de cette molécule.

Pour l'étude MERCURY 3, ce qu'on peut dire, pareil, c'est que la population étudiée était comparable à notre population glaucomateuse française. C'était utilisable. Le critère de jugement principal, c'est toujours à trois mois, en non-infériorité. Les groupes étaient globalement comparables. Après, sur l'effet, il y a une modification dans la stat, mais pour les effets secondaires, effectivement, le critère de jugement secondaire, cela ne nous confirmait pas en *per protocole*, mais après, tout le reste des analyses paraissait assez cohérente. On a

une baisse pressionnelle qui est d'environ 9 millimètres, c'est tout de même assez significatif. Après, il n'y a pas d'analyse cette fois-ci à six mois ou à douze mois. Cela reste une analyse très courte. Ce serait bien d'avoir une analyse plus longue pour savoir s'il y a une vraie stabilité dans le temps.

On a les mêmes conclusions, c'est qu'on a peu d'effets indésirables systémiques, c'est l'avantage, par contre, il y a beaucoup d'effets indésirables oculaires. Là, on a les mêmes taux à peu près environ 20 % d'arrêt du traitement. Comme dit dans la présentation précédente, c'est surtout l'hyperémie conjonctivale qui apparaît assez rapidement. Dans le détail, cela apparaissait plutôt dans le premier mois, tout comme l'hémorragie conjonctivale. J'ai noté également la cornée verticillée, qui est plutôt connue pour être un effet indésirable de l'amiodarone. C'est totalement asymptomatique, mais ça reste un effet secondaire qui a été clairement noté dans 11 % des cas, alors que ce n'est absolument pas le cas dans le GANFORT, et cela apparaît *a priori* plus tardivement, après une centaine de jours, ce que je voyais dans les descriptifs. Cela s'arrête après traitement.

Après, il y avait des critères, des scores de qualité de vie, mais finalement, c'était vraiment peu décrit. La qualité de vision serait moins bonne pour le groupe netarsudil latanoprost, mais je ne vois pas bien ce que l'on peut conclure de ce score de qualité de vie. Ce n'était vraiment pas très bien décrit.

Je voulais juste rajouter qu'il faut bien noter que dans cette solution netarsudil latanoprost, il y a du chlorure de Benzalkonium, c'est un conservateur. Il faudra évaluer les effets secondaires sur la surface oculaire à long terme, puisque l'on sait actuellement que les conservateurs, il vaut mieux les éviter au maximum dans les collyres glaucomateux, puisque cela alterne la surface oculaire à long terme. On ne peut pas le savoir sur des études à trois mois, c'est impossible, mais il faut le notifier.

En conclusion, en gros, je dirais que ça reste tout de même une alternative qui serait intéressante parce qu'on a tout de même beaucoup de patients qui sont contre-indiqués aux bêtabloquants. Dans ces cas, on est un peu un peu limité en termes de traitement, car le SIMBRINZA, l'association brimonidine brinzolamide, a une efficacité qui est moindre que le GANFORT, et avec des effets indésirables oculaires qui sont vraiment significatifs également. Ce n'est pas un traitement qu'on va potentiellement prescrire de façon prolongée. Si cela pouvait être une alternative aussi efficace que le GANFORT, ce serait une bonne chose.

C'est à voir, en termes de tolérance, si on peut le positionner d'emblée en termes de première intention ou pas. Ce sera à voir au long terme, je pense. L'intérêt, c'est de reculer le passage à une trithérapie chez ces patients, puisque plus on accumule les traitements au niveau de la surface oculaire, et plus on va compliquer la suite de la prise en charge. La population cible me paraît assez cohérente avec ce qui était décrit dans l'AMM. Sur les recommandations. Ce serait surtout l'efficacité à long terme. Cette non-infériorité qui est donnée à trois mois peut-elle être prolongée vraiment sur un an, deux ans, voire plus, et surtout la tolérance, vu les effets indésirables déjà décrits et la présence de conservateurs ?

Je pense que c'est terminé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais parler surtout des aspects méthodes. Ce qui m'a frappée, c'est que l'on dispose de trois essais. Les deux premiers, comme on vous l'a dit, c'était pour tester l'association versus chacune de ses composantes en termes de supériorité. C'est une démonstration.

Je voulais insister sur les points suivants, sur l'essai de non-infériorité. La première chose, vous n'en avez pas parlé, mais je ne suis pas ophtalmologue, la population était hétérogène et je me suis interrogée sur le fait qu'avoir une hypertension oculaire sans avoir de glaucome à angle ouvert c'est la même chose ou pas ? Vous me direz après, puisqu'à peu près 60 % ont un glaucome, et 40 % qui ont uniquement une hypertension oculaire.

Sur un plan statistique, comme c'est un essai de non-infériorité, il y a une marge à définir. Je me suis demandé ce que vous pensiez d'une différence d'un millimètre de mercure ou de 1,5. En bref, comme c'est tout de même la différence moyenne qui a été montrée sur chaque composant de l'association dans les essais MERCURY 1 et 2, cela m'a un peu étonnée qu'ils choisissent la même valeur comme marge de non-infériorité par rapport au GANFORT. Je vous demanderai aussi votre opinion par rapport à cette marge.

La deuxième chose que je voulais dire, c'est que vous avez dit que le critère de jugement principal était la moyenne de la tension oculaire à M3. Je ne crois pas. En fait, il y avait neuf critères de jugement principaux, puisque la tension oculaire est mesurée chez les patients à trois horaires, plus exactement à 8 heures, 10 heures et 16 heures, et ce à trois temps de mesure à S2 et S6 et M3. Effectivement, il y a bien M3, mais on ne fait pas la moyenne de tout ça. Ils utilisent des modèles pour données répétées et ils vont calculer les effets moyens, c'est-à-dire la différence moyenne à chaque temps entre les deux traitements, mais à chaque temps.

Ce n'est pas un problème de gestion de risque d'erreur, puisqu'ils ont décidé de manière un peu inhabituelle sur un tel nombre de critères, d'utiliser la borne de non-infériorité de 1,5 uniquement sur ces neuf critères, alors qu'ils ont demandé que 6 des neuf temps, des neuf critères, soient non inférieurs uniquement avec une marge plus petite de un millimètre. Cela m'amène à deux commentaires.

Le premier, c'est qu'effectivement, ils arrivent à démontrer la non-infériorité sur la population en ITT, mais pas sur la population en *per* protocole. Cela me gêne un peu pour deux raisons. La première, c'est que la population en *per* protocole était initialement la population primaire de l'analyse de cet essai. Suite à un amendement qui est survenu au mois de mai 2020, le sixième amendement, alors que bien sûr les inclusions ont eu lieu de septembre 2017 à novembre 2020, la population primaire d'analyse a changé, et elle est devenue celle de l'intention de traiter.

La deuxième chose, c'est que même en intention de traiter, ils font des analyses de sensibilité aux données manquantes. C'est un recodage des données manquantes sur un nombre important d'analyses de sensibilité, ils ne retrouvent pas la conclusion de non-infériorité.

Cela m'amène au dernier commentaire de méthode que je voulais dire sur cet essai, c'est que je n'ai pas trouvé dans les documents fournis le nombre de données manquantes, d'évaluation manquante chez ces patients. C'est tout de même important puisque l'on voit que le résultat de l'analyse dépend de la façon dont on les gère. Pourtant, elles ne sont pas décrites du tout dans le document.

Enfin, j'attire votre attention, même s'il y a neuf critères et qu'effectivement on fait l'analyse en imposant une non-infériorité à chaque temps, c'est qu'il y a tout de même un temps à chaque fois, que ce soit sur la population en ITT ou en *per* Protocole, où l'administration du ROCLANDA est même inférieure à celle du GANFORT, avec des augmentations de tensions oculaires pratiquement d'un point.

Encore deux petites choses, je n'ai pas compris pourquoi ils ne font l'analyse que sur un œil. Ils choisissent un œil, celui qui manifestement est le plus atteint. Je me suis demandé que vous pensiez de cela. Un individu a deux yeux tout de même, cela m'a gênée qu'on ne garde qu'un œil.

Enfin, les événements indésirables sont fréquents, comme vous l'avez dit, surtout oculaires, et arrêtez le traitement chez un malade sur cinq, contrairement à moins d'un sur dix avec le GANFORT, alors que vous venez de nous dire que le contrôle de la tension oculaire est le principal intérêt du traitement de ces malades. Pour éviter manifestement la cécité était très inaudible 1.06.08. La mauvaise observance ne peut pas être aussi considérée comme quelque chose de problématique pour ce médicament.

J'ai essayé de faire vite. Je crois que j'ai dit ce que je voulais dire.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci Sylvie. Peut-être que Madame Le Pape, vous vouliez répondre avant que je passe la parole aux questions.

M^{me} le Dr LE PAPE. - Oui, bien sûr. Pour répondre à la première question sur le fait qu'il y ait 60 % de glaucomateux et d'autres, ce n'était que des hypertonies oculaires, c'est assez représentatif finalement de la population générale qu'on traite, parce qu'il y a des gens qui sont traités pour une hypertonie oculaire sans retentissement encore sur le nerf optique, donc ils n'ont pas encore un glaucome, c'est-à-dire qu'ils n'ont pas d'atteinte du champ visuel, et d'autres ont une hypertonie oculaire associée à une atteinte du nerf optique, et donc un glaucome.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Le sens de ma question, c'est : peut-on attendre une différence d'essai selon le type de malades ?

M^{me} le Dr LE PAPE. - Sur la pression intraoculaire, normalement non. Après, si on avait fait une étude fonctionnelle sur le champ visuel, l'acuité, là oui, on n'aurait pas pu les comparer.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Parce qu'ils ont fait des analyses en sous-groupe selon l'âge, le genre, l'ethnie, la valeur maximale de tension à l'inclusion, les traitements antérieurs, l'EPI. Il y en a beaucoup, mais on n'a pas selon le type de maladie. Cela m'a interrogée. Je me suis demandé si ce n'était pas pertinent.

M^{me} le Dr LE PAPE.- Ils ont exclu déjà au départ tous les types de glaucomes secondaires, par fermeture de l'angle. Déjà ils éliminaient une partie des glaucomes, des conformations anatomiques de l'œil qui pourrait réagir différemment en fonction des collyres.

Après, qu'il ne fasse pas de différence entre l'hypertonie et le glaucome, cela ne me choque pas parce que justement, c'est assez représentatif des patients qu'on a. Et normalement, il n'y a pas d'effet différent en fonction de si quelqu'un a un glaucome, ou quelqu'un qui a juste une hypertension oculaire. Cela ne me paraît pas choquant.

La question d'après, c'était sur la valeur du seuil de non-infériorité, le 1 millimètre, vous vouliez dire, aurait-il fallu prendre plus pour déterminer la non-infériorité ? Plus de millimètres de mercure ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, ma question, c'était à partir de quand vous considérez cliniquement, en tant que médecin, que la variation de pression artérielle devient préoccupante ? Parce que là, ce médicament a tendance tout de même à augmenter la pression oculaire, et sur tous les temps de mesure, la majorité augmente un peu par rapport au GANFORT. Elle n'est pas dans le sens d'une diminution. Je me suis demandé, si effectivement pour vous, un millimètre de différence, ce n'est pas gênant, et 1,5, ce n'est pas gênant non plus. À partir de quand vous inquiétez-vous sur le suivi d'un malade pour vous dire : là ça augmente, ça devient préoccupant ?

M^{me} le Dr LE PAPE.- Il y a tout de même une baisse par rapport à la *baseline*, heureusement, mais un millimètre, en fait, la pression oculaire fluctue au cours de la journée. Chez un même malade qui va avoir un même traitement d'une fois sur l'autre, si on lui prend la tension le matin, l'après-midi, il peut y avoir des variations. Si ça oscille entre 1 et 1,5 millimètre. Je ne le considère pas comme significatif. Si je vois quelqu'un à 12, puis la fois d'après à 13 et ça revient après à 12,5, ce n'est pas très grave. Par contre, s'il y a une différence de 2, 3 ou 4 millimètres de mercure, c'est vraiment significatif.

Je ne suis pas statisticienne encore une fois, mais cliniquement le 1 millimètre de mercure ne...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est un choix clinique, ce n'est pas statistique.

M^{me} le Dr LE PAPE.- Voilà, mais le 1 millimètre de mercure paraît raisonnable. De toute façon, c'est impossible de mettre une borne plus faible. 0,5, c'est impossible, nos méthodes de mesure ne sont pas assez précises pour faire quelque chose de plus faible. 1 millimètre de mercure ou 1,5, c'est pareil, cela me paraît assez. Cliniquement, c'est cohérent.

M^{me} le Dr LE PAPE.- Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- J'avais une question pour Sylvie. J'avais la connaissance que la bonne population en ITT était la population *per* protocole et qu'on faisait, après, une analyse de sensibilité ou confirmatoire sur l'ITT. Je sais que c'est assez hétérogène en ce

moment, mais pourquoi ce choix, alors que le *per* protocole ne montre pas la non-infériorité ? Comment tu interprètes cela ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Au pire, je me dis qu'ils ont changé leur fusil d'épaule parce qu'ils ont fait l'analyse et qu'ils ont vu que c'était le seul qui fonctionnait par rapport à leur stratégie de test. C'est l'aspect négatif péjoratif quant à l'interprétation des résultats. Sinon, tu as raison. Ce qui est recommandé, c'est de faire les deux et d'avoir des résultats qui convergent. Mais quand on n'en fait qu'un, on fait plutôt le *per* protocole. Pourquoi ? Parce que c'est ce qui est le plus conservateur. Faire l'analyse en intention de traiter, cela favorise la démonstration d'une non-infériorité. Alors que quand on veut être plus stringent, c'est mieux de se placer dans la population qui n'a pas de déviation protocolaire. C'est pour cela que je vous l'ai mis comme « critique méthodologique », c'est le fait qu'effectivement, sur la population *per* protocole, la non-infériorité selon leurs neuf critères de jugement n'est pas démontrée.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Bonjour. J'ai vu dans votre rapport qu'il n'y avait pas de seuils consensuels pour définir une hypertonie oculaire, si j'ai bien lu, mais peut-être que j'ai mal lu. Dans ce cas, les objectifs thérapeutiques sont-ils également quantifiés ou se contente-t-on qualitativement d'une baisse de la pression oculaire ? Et corollaire de ces questions, on est donc face à un *surrogate* qui est la mesure de l'hypertonie oculaire, a-t-on une idée du bénéfice d'une baisse de la pression oculaire et à quel seuil, en termes de conservation et de préservation de la vision ?

M^{me} le Dr LE PAPE.- J'imagine que la question est pour moi. En fait, la norme de la pression intraoculaire, c'est entre 9 et 21 millimètres de mercure. Mais après, chez les patients qui ont une hypertonie oculaire et un glaucome, la pression normale, c'est ce qu'on appelle la pression cible, c'est pour cela qu'il n'y a pas de chiffres, est définie par l'absence d'évolution et d'altération du nerf optique. On atteint la pression cible du patient quand il n'y a pas de dégradation de son nerf optique, pas d'évolution du champ visuel s'il a déjà un glaucome et pas de nouvelle altération si c'est juste une hypertonie oculaire simple. Après, c'est défini, je ne l'ai pas ajouté, mais dans l'EGS, effectivement, c'est précisé. Évidemment, plus la tension est haute initialement, et plus la baisse pressionnelle attendue au début va être importante.

par exemple, pour savoir si un collyre est efficace ou non. On se base un peu sur ce qu'on connaît déjà, par exemple les prostaglandines, les bêtabloquants. On sait que les prostaglandines vont baisser d'environ 30 % la pression intraoculaire, que les bêtabloquants, c'est entre 20 et 25 %. C'est pour ça que les résultats qu'on avait là avec les études, il n'y avait pas un effet nul. Il était tout de même présent cet effet. Il y a tous les défauts méthodologiques de ces études, j'en conviens parfaitement, et les effets secondaires, mais cette association paraît efficace.

Je ne sais plus. J'ai mis une baisse de 9 millimètres de mercure, c'est en moyenne. Après, tout dépend de la pression. C'est pour cela qu'ils ont fait des études en fonction de la pression

initiale, puisque l'on sait que plus la pression initiale du patient va être élevée, plus la baisse va être importante. C'est connu dans toutes les molécules et pour tous les patients. On ne peut pas donner un chiffre d'efficacité, je pense, très précis. Cela dépend de chaque patient.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Si je comprends bien, les objectifs thérapeutiques sont individuels en fonction de l'état du nerf optique ou de je ne sais pas quoi et de la pression de base. Quel est le sens d'avoir une moyenne, si les objectifs sont différents d'un patient à l'autre ? Comment l'interpréter ? C'est pour vous et pour Sylvie comme question. Avoir des résultats moyens, c'est difficile d'en tirer des conclusions, non ?

M^{me} le Dr LE PAPE.- Effectivement.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On a toujours dans un essai des résultats moyens. L'estimation de l'effet du traitement dans le cadre de ces études est nécessairement un effet moyen. L'effet individuel n'est pas identifiable à partir des données d'un essai, puisqu'on ne peut pas mesurer le contre factuel, on ne peut pas deviner ce que serait devenu l'état du malade s'il n'avait pas été traité. Ils auraient pu faire des schémas. Je ne sais pas si cela a un sens, ce que va dire Madame Le Pape, où chaque œil aurait pu être son propre témoin, ça n'existe pas ?

M^{me} le Dr LE PAPE.- C'est vrai que souvent, on n'analyse qu'un œil. Je ne sais pas trop pour quelle raison, c'est vrai. Mais le problème, c'est que si chaque œil est son propre témoin, il y a le risque que le patient intervertisse les collyres et que l'on ne puisse pas vraiment analyser. Je pense que c'est pour ça qu'on ne peut pas utiliser un œil et l'autre avec un autre collyre, parce qu'on ne pourrait pas vérifier qu'il a bien instillé le bon collyre dans le bon œil. À mon avis, c'est le problème.

Sinon, pour revenir à la question d'avant, oui, effectivement, la PIO cible, on ne peut pas la déterminer. Il n'y en a pas une précise. Mais à partir du moment où on détermine tout de même qu'il y a une baisse pressionnelle, c'est tout de même qu'on a une efficacité objective. Après, sera-t-elle suffisante pour chaque patient ? On ne peut pas le savoir, mais fonctionnellement en tout cas. Si on a objectivement une baisse de pression, c'est le seul critère qu'on peut déterminer. Sinon ce sont des études fonctionnelles pour savoir si cela limite la progression du glaucome, mais c'est un autre type d'études, ce n'est pas la question.

M. le Pr COCHAT, Président.- Juste une question de détail de la pression oculaire ne varie-t-elle pas dans la journée ?

M^{me} le Dr LE PAPE.- Si cela varie dans la journée. Cela varie, en particulier chez le patient glaucomateux où l'on a souvent un pic. C'est pour cela qu'ils parlent toujours de PIO diurne, parce qu'il y a souvent des pics nocturnes. Avant, on faisait des courbes de pression intraoculaire sur 24 heures, mais ce n'est quasiment plus réalisé. Parce que faire venir les patients en pleine nuit pour faire des mesures de tension, c'est une horreur.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils font trois mesures par patient tout de même, c'est pour ça.

M^{me} le Dr LE PAPE.- Oui, c'est pour cela qu'ils font trois mesures au cours de la journée, parce que ça peut fluctuer un peu. Ce n'est pas non plus majeur, mais ça peut fluctuer un peu dans la journée, de l'ordre de 1 à 2 millimètres de mercure dans la journée, et potentiellement plus la nuit, c'est possible.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Merci la cheffe de projet.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je voulais apporter quelques compléments pour répondre à Sylvie Chevret. La différence de 1,5 millimètre de mercure est historiquement considérée comme la différence minimale cliniquement pertinente dans les études de supériorité. Par conséquent, en théorie, ils devraient utiliser une marge de non-infériorité inférieure à 1,5 millimètre de mercure.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est ce que j'avais dit, puisque c'est la moyenne qu'ils ont trouvée sur les...

Une cheffe de projet pour la HAS.- En pratique, dans les études de non-infériorité que l'on a déjà vues pour d'autres médicaments, ils utilisent tout de même cette marge de 1,5 millimètre de mercure également pour les études de non-infériorité.

Pour la population, elle est aussi quasiment toujours composée de patients qui ont un glaucome angle ouvert ou d'une hypertension oculaire. Cela se traduit dans les libellés d'AMM. La majorité des collyres anti-glaucomeux ont ces deux populations dans leur AMM.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'ai oublié de dire que ce qui m'avait frappée aussi, c'est qu'il y avait une analyse intermédiaire qui est devenue l'analyse principale. Là, pour le coup, ils ont tout de même fait l'analyse au seuil alpha prévu comme si l'analyse intermédiaire était l'analyse principale définie dès le début. Je n'ai pas très bien compris pourquoi elle était devenue principale, sauf à avoir atteint leur objectif sur la population en ITT.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est curieux parce qu'ils ont également développé le netarsudil en monothérapie. Il a également eu son AMM européenne, mais nous n'avons pas eu de dépôt en transparence pour son inscription. Dans le dossier netarsudil seul, ils ont fait une étude non infériorité versus timolol et là, ils ont utilisé la population *per* protocole en analyse principale.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, c'est pour cela que j'ai trouvé ça un peu suspect.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Dominique Trégourès.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Je voulais revenir sur le conditionnement. Envisagez-vous une forme unidose ? Parce que GANFORT existe sous cette forme ? D'ailleurs, avez-vous fait une comparaison avec GANFORT en collyre ou en monodose, en unidose aussi. Cela expliquerait aussi peut-être plus d'effets secondaires. C'était ma question. Au niveau du conditionnement, pensez-vous le commercialiser autrement qu'en collyre ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Inaudible 1.22.30, mais peut-être que l'influence sur les résultats, oui.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Nous n'avons pas d'information du laboratoire concernant le développement d'une forme sans conservateur.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Jean-Claude.

M. Le Pr DAUBERT, membre de la CT.- On a bien compris qu'en cas de nécessité de bithérapie, le produit contenant des bêtabloquants était le premier choix. Ce nouveau produit serait surtout utile chez les patients contre-indiqués ou intolérants aux bêtabloquants. Vous nous avez suggéré dans votre présentation que ces patients étaient nombreux. Pouvez-vous nous en dire plus ? Quel est le pourcentage potentiel de patients ? Sachant que la notion de contre-indication aux bêtabloquants a beaucoup évolué dans le temps, et qu'aujourd'hui, on estime qu'il n'existe pratiquement plus de contre-indication absolue aux bêtabloquants. Il n'y a que des précautions d'emploi plus ou moins marquées, mais il n'y a plus de véritables contre-indications absolues. Avez-vous une idée au sein de la population glaucomateuse du pourcentage de patients qui pourraient être concernés par cette précaution d'emploi ?

M^{me} le Dr LE PAPE.- La question est pour moi encore une fois.

M. Le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Oui, elle est clinique.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a deux tiers qui ont plus de 65 ans déjà. C'est la seule information que je peux dire, moi.

M^{me} le Dr LE PAPE.- En tant qu'ophtalmologiste, c'est compliqué de savoir. À l'interrogatoire, à chaque fois qu'on prescrit un traitement par bêtabloquants, on va demander les potentielles contre-indications. C'est difficile pour nous de faire la part des choses. Si effectivement le patient dit oui, j'ai eu de l'asthme, trois crises d'asthme quand j'étais enfant et depuis, je n'ai plus rien. Là, on ne va pas trop se poser de questions. Mais parfois, les gens ne nous donnent pas d'information et finalement, ils reviennent après en disant : j'ai décompensé une broncho-pneumopathie, ou on m'a découvert un trouble cardiaque à l'ECG, un bloc de branche.

Pour nous, c'est compliqué. En vrai, c'est bête, mais on ne peut pas pour chaque patient, faire un courrier au médecin traitant ou appeler le médecin traitant pour demander et être sûr. Cette mesure de précaution, si on peut éviter un risque, on va, je pense, d'emblée partir sur un traitement qui au moins, on est sûr, n'aura pas de contre-indication.

Après, sur le nombre de sujets, je ne sais plus. Je crois que dans mon rapport, j'avais dû l'écrire. Il y a quatre millions de personnes en France qui ont de l'asthme. Je n'ai pas de pourcentage précis clairement. C'est une certaine partie de nos patients qui potentiellement sont contre-indiqués aux bêtabloquants ou qui ne pensaient pas être contre-indiqués, mais qui ont une décompensation, en particulier pulmonaire. C'est rare que ce soit des troubles du rythme, heureusement, mais ils ont une décompensation pulmonaire liée à une instillation de collyre. Ce n'est pas rarissime. Je n'ai pas de pourcentage précis, mais dans notre pratique courante, c'est une vraie question.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Merci. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Non, dans ce cas, on vous remercie beaucoup pour votre présentation et pour vos réponses. Merci à vous et bon après-midi.

(Clémence Le Pape quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, d'autres points à discuter ? Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Finalement, puisque ce médicament se positionne dans le cadre des contre-indications bêtabloquants, ou des non-indications aux bêtabloquants, il nous manque la comparaison aussi à la bithérapie, sans bêtabloquants, pour le positionner en stratégie.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, on n'a pas de comparaison par rapport à cette alternative. La seule comparaison que l'on a, versus une autre bithérapie, c'est vraiment juste cette infériorité par rapport au GANFORT.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pour cette raison, on se proposait de lui mettre un SMR important et une ASMR V versus GANFORT. Au bureau, je ne vous cache pas que l'on avait même discuté un SMRI en fonction des discussions que l'on aura avec l'experte, mais e. Je pense qu'elle nous a tout de même convaincus d'une certaine efficacité. L'important, V m'irait pas mal.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je reprends la parole, mais en général, quand on parle de non-infériorité qui, là encore, ne semble pas totalement démontrée, on veut qu'il y ait un bénéfice supplémentaire. Là, le bénéfice supplémentaire, il n'y en a pas puisqu'il y a plus d'effets indésirables, c'est un peu étrange. Ne faut-il pas le positionner en cas de contre-indication aux bêtabloquants, justement, en deuxième intention ? Puisque cela paraît tout de même moins bien que le comparateur.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je vois ce que tu veux dire, je ne suis pas opposé. Dans mon esprit, c'était effectivement pour les patients qui ne sont pas éligibles aux bêtabloquants. Cela peut se voir comme cela. On ne l'a pas évoqué, mais pourquoi pas ?

M. Le Pr JANET, Vice-Président.- Il y a deux solutions. Soit on met V, et on écrit dans la stratégie ou carrément, on décide de le mettre et de le positionner dans le périmètre en second.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je pense que c'est peut-être bien de laisser un peu de latitude aux prescripteurs, et peut-être que ta première hypothèse est mieux, c'est-à-dire de mettre un V et d'expliquer dans la stratégie comment le positionner. Jean-Christophe.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je ne sais pas ce qu'en pensent mes collègues méthodologiques, mais je ne pense pas faux que de dire que la non-infériorité n'est pas démontrée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Sylvie l'a dit.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est ça, donc à partir de là, et la remarque de Hugues Blondon est excellente. Il n'y a pas de bénéfice par ailleurs, quant aux effets indirects dans la praticabilité, qualité de vie, le prix, je ne sais. Il y a vraiment une question de positionnement de cette molécule. Quant au SMR.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Disons que c'est une option chez les patients qui ne peuvent pas prendre de bêtabloquants, avec toutes les réserves que Jean-Claude a mises en avant. C'est vrai qu'on n'en a sûrement pas beaucoup. Mais en même temps, il y en a d'autres dans cette situation. Il y a d'autres produits, je ne me trompe pas ? Sans bêtabloquants, on en a d'autres, non ?

Un chef de projet pour la HAS.- On n'en a qu'un. C'est celui qu'elle a présentée.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'était le SIMBRINZA.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Qui a aussi des effets indésirables. En plus ce médicament a un conservateur. C'est une utilisation au long cours chronique. Il faut le mettre en deuxième intention tout de même, et d'emblée. Après, laisser le choix à l'ophtalmo de choisir SIMBRINZA ou ROCLANDA, il me semble que ce serait plus cohérent.

M. Le Pr COCHAT, Président.- SIMBRINZA n'a pas de conservateur ?

Un chef de projet pour la HAS.- Il a un conservateur, il me semble.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On n'a pas de comparaison entre les deux, mais leurs inconvénients sont équivalents.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On peut donc les positionner pareil.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, ils ne sont pas équivalents. Je n'ai pas compris pourquoi vous dites qu'ils sont équivalents ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Non, je dis que SIMBRINZA et celui-là sont équivalents sur les inconvénients, parce qu'ils ont tous les deux un conservateur et qu'ils ont des effets indésirables tous les deux. Je n'ai pas dit qu'on les avait comparés.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ils ne sont pas comparés, mais ils peuvent se positionner pareil, par contre, en cas de non-éligibilité aux bêtabloquants.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Pour l'autre, la non-infériorité était non démontrée comme ce dossier ou pas ? Je ne sais pas si on a déjà eu des cas où l'on a un SMR suffisant alors que la non-infériorité n'est pas démontrée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai, c'est un vrai problème. SIMBRINZA, on a dû le voir, non ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, c'est vieux, nous l'avons vu en 2014.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur la non-infériorité non démontrée. À quoi cela sert d'avoir un médicament qui ne montre pas qu'il n'est pas inférieur sans avoir de bénéfice ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je voulais vous préciser aussi que dans cette étude, la formulation de GANFORT utilisée était une version avec conservateur et qu'il existe une formulation sans conservateur. Ils ne se sont pas mis dans les conditions les moins défavorables pour eux.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tu peux nous dire comment SIMBRINZA était évalué ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Cela veut dire aussi que les effets indésirables ne sont probablement pas portés par le conservateur, mais par l'un des deux principes actifs. D'ailleurs, l'un des deux, l'hormonothérapie, était associé aussi avec beaucoup d'événements indésirables.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, c'est le netarsudil.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Elle a laissé entendre que les effets indésirables liés aux conservateurs apparaissent tardivement.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Le SIMBRINZA se discute tout de même.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne sais pas. Ça baisse la pression tout de même sur les deux premières études. Ça a un effet.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, ça baisse la pression, c'est une option supplémentaire pour la pression.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On n'est pas sûr qu'il fasse moins bien.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il fait moins bien que le GANFORT, et on sait qu'il y a deux autres médicaments, deux autres produits qui baissent la pression, qui n'ont pas été comparés. Chacun des deux a beaucoup d'inconvénients, on n'a pas envie d'être traité comme ça, mais quand on ne peut pas être traité du tout. Il baisse la pression tout de même. Il n'y a pas d'autres alternatives pour baisser la pression.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce qui m'a gênée, c'est qu'elle a insisté beaucoup dans son introduction sur le fait que la cible c'était de baisser la pression tout le temps. Ce qui me gêne avec ce médicament, c'est tout de même qu'il y en a un sur cinq qui a arrêté le traitement. Ce n'est pas rien.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est l'effet collyre. Il y a beaucoup de gens qui du fait qu'il faut en mettre tous les jours en ont marre, et ils arrêtent.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Sauf que là aussi, je ne vous l'ai pas dit, je ne sais pas si vous avez vu, mais la différence entre l'effectif de la population *per* protocole par rapport à l'ITT, c'est 100 sujets sur 400.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est énorme.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est énorme d'avoir une telle différence entre les deux groupes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Inaudible 1.34.43 mêmes raisons.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais cela veut dire qu'on donne un médicament qui ne démontre pas qu'il n'est pas inférieur, et qui en plus, a de fortes chances, dans presque un cas sur cinq ou quatre, à ne pas être pris convenablement. Je suis perplexe.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Elle a dit également que l'intérêt de la bithérapie c'était d'éviter une trithérapie. On le comprend, mais on peut se poser la question de savoir si dans certains cas, une trithérapie moins iatrogène ne serait pas préférable ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- On n'a pas les éléments de réponse.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- La trithérapie c'est avec ces médicaments.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Non, il y en avait d'autres dans la liste décroissante qu'elle donnait.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, il y en a un qui n'était ni à base de bêtabloquants, ni à base de prostaglandines, d'ailleurs.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- En même temps, elle disait que quand il y a trois médicaments, s'ils ne sont pas dans des associations, l'observance s'arrête assez rapidement. Dans tous les cas, on a des arguments et des contre-arguments, on les ajoute.

Un chef de projet pour la HAS.- Pour le SIMBRINZA, il s'était comparé à chacun des composants de l'association, et dans une autre étude, par rapport à l'association de ces deux composants, mais pris de façon séparée. Nous n'avons donc pas de comparaison à d'autres molécules.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Il avait quoi comme évaluation CT ?

Un chef de projet pour la HAS.- Comme tous les anti-glaucomateux, il a eu un SMR important et une ASMR V par rapport à l'administration conjointe de ses composants présentés individuellement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je propose qu'on vote. On vous a dit l'orientation initiale du bureau, mais qui a manifestement évolué. Je vous laisse voir si vous voulez positionner aussi le SMRI.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- La question est de savoir si l'on vote dans un périmètre également ou pas. On peut poser la question.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, on peut poser la question, mais le mettre dans la strate, ce n'est pas mal non plus. Parce que limiter le périmètre d'emblée, il me semble que cela relève un peu des spécialistes. Je ne sais pas.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Non.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il me semblait tout de même que l'on ne pouvait pas le considérer, comme un GANFORT. Soit on ne le prend pas du tout, soit si on veut éventuellement le prendre, votons le SMR. Là, c'était bien de voter un SMR suffisamment insuffisant, on ne le fait plus, mais là, peut-être. Et si jamais on disait que c'était suffisant, à ce moment-là, savoir si on le prend dans un périmètre ou pas.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Il faut peut-être choisir le périmètre avant, parce qu'on ne votera pas pareil selon le périmètre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis de l'avis de Hugues. Si l'on vote le SMR, il vaut mieux choisir le périmètre avant. On peut le limiter. C'est vrai que pour moi, il n'est clairement pas comparable à GANFORT. On pourrait mettre chez les patients non éligibles à GANFORT. Cela ne me choque pas. Si vous êtes d'accord là-dessus.

Un chef de projet pour la HAS.- Je voudrais vous rappeler que l'indication, c'est : après échec des prostaglandines ou du netarsudil.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Netarsudil, il n'y est pas, ce n'est pas possible. C'est un cas de figure que l'on n'a pas, donc on ne va pas le laisser, ça n'existe pas en France.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, mais on avait dit des antécédents de traitement à l'étranger.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, on avait dit possible à l'étranger. C'est une façon de le placer en deuxième ligne, mais pas par rapport au GANFORT.

Un intervenant.- Pas par rapport aux bêtabloquants.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ou on rajoute en monothérapie par prostaglandines, ou netarsudil ou bêtabloquants.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Non, ce n'est pas le périmètre. Je ne suis pas d'accord. Il y a les monothérapies isolées, les trois, ensuite, il y a la bithérapie et la bithérapie en premier. Ce qu'il faut proposer, c'est le GANFORT.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Chez ceux qui sont non éligibles à la bithérapie GANFORT. Vous êtes tous d'accord pour limiter à ceux qui sont non éligibles à la bithérapie GANFORT, c'est-à-dire prostaglandines, bêtabloquants ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pourtant, ce sont les seuls pour qui on a une comparaison. On ne sait pas ce qu'il se passe s'ils ne sont pas éligibles à GANFORT, puisque cela a été comparé à ceux qui ont reçu du GANFORT. Je ne comprends pas la stratégie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai. C'est pour cela qu'il ne faut peut-être pas jouer sur le périmètre, mais l'indiquer dans la strate.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est non inférieur ou pas, Sylvie ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, Sylvie dit que non, ce n'est pas démontré.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Le SMRI est peut-être le plus logique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Le SMRI est une option. Après a-t-il une place chez ceux qui sont effectivement non éligibles au GANFORT ? C'est un peu l'avis de chacun. Nous n'avons pas les éléments de démonstration, je suis entièrement d'accord. Sur le plan méthodologique, il n'y a pas photo. Je rejoins l'avis de Sylvie.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Si je peux me permettre, j'interviens beaucoup sur un dossier, n'étant pas ophtalmo du tout, mais à part que les contre-indications au GANFORT, ce n'est pas pour une non-efficacité. C'est pour des contre-indications, qui sont d'ordre cardiaque ou pulmonaire, qui n'ont rien à voir avec le problème ophtalmo. Finalement, il n'y a pas vraiment de raison de penser que ceux qui sont non éligibles au GANFORT aient une réponse différente aux prostaglandines.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Hugues, c'est bien vu.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Sauf en termes d'intolérance peut-être. Là que tu parles en termes d'efficacité, mais en termes de tolérance, il y a les nombreux effets secondaires qu'on a vus.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ils sont ophtalmos eux aussi.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Tu as raison, c'est surtout oculaire. De mémoire, il y a un tiers d'événements indésirables qui ne sont pas oculaires et plus de 70 % qui le sont au total. Cela veut dire qu'il y en a un peu moins de la moitié qui ne sont pas oculaires.

M. Le Dr LACON, membre de la CT.- Chez les patients pour lesquels on n'est pas efficace en monothérapie, et pour lesquels on ne peut pas mettre de bêtabloquants, on fait quoi ? On est bien obligés de passer à une bithérapie si on est inefficaces en monothérapie à une association. À ce moment-là, on n'a plus le choix de l'association, on est bien obligé de l'utiliser.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi.

Un chef de projet pour la HAS.- Il reste le SIMBRINZA du coup, c'est la seule association fixe qui ne contient pas de bêtabloquants.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je propose qu'on vote et qu'on vote son périmètre et on mentionnera la restriction de non-éligibilité dans la strate.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Pour rappel, au niveau des SMR, ASMR, en cas de SMRI, on attend de vous que vous prononciez tout de même sur le niveau de l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Pour le niveau de SMR, vous étiez 20 votants. Il y a 10 voix pour, insuffisant, 9 voix pour faible, 1 voix pour important. Pour le niveau d'ASMR, il y a 20 voix pour niveau V. cela fait niveau insuffisant : 10 voix, 9 voix pour faible et 1 pour important.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il faut revoter.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- On va voter faible et insuffisant, les deux voix majoritaires.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est la voix du Président qui va être pré-déterminante.

M^{me} le Dr BASSE, membre de la CT.- Il n'y a pas eu d'abstention.

Un chef de projet pour la HAS.- On va revoter, c'est la procédure en cas d'égalité, là il n'y a pas d'égalité. Là c'est juste que les voix minoritaires sont supérieures ou égales aux voix majoritaires ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mais c'est le cas. On regarde. Il faut revoter.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- En cas de répartition des voix sur plus de deux motions, lorsque le cumul des voix des motions minoritaires est supérieur ou égal aux voix majoritaires, le Président de séance remet au vote les motions ayant obtenu le plus de voix.

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Donc c'est faible et insuffisant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On vote faible ou insuffisant. L'ASMR, on ne le revote pas, tout le monde a dit V. On ne revote pas l'ASMR, mais je propose qu'on revote le SMR avec seulement deux options, et même pas d'abstention : c'est faible ou insuffisant.

M. Le Pr LACON, membre de la CT.- On ne pourrait pas être 21 à voter ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il faudrait interdire les nombres pairs.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- A moins qu'il y en ait un qui s'en aille, il y a toujours la possibilité.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Normalement, je devrais être parti, mais j'attendais la fin du vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- 10 et 10.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- C'est la voix du Président qui l'emporte, donc SMR faible, l'ASMR V versus GANFORT.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je trouve que la voix du Président compte beaucoup cette fois-ci. OK, et je vous laisse. Bon courage Michel.

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