



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 novembre 2023

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. CICLOGRAFT - Examen — Pré-AMM — Renouvellement

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer à CICLOGRAFT.

Mme GADEA BOUVET, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous allez examiner une demande de renouvellement d'accès précoce pré-AMM pour la ciclosporine CICLOGRAFT, collyre en solution en récipient unidose.

L'indication à renouveler pour cet accès précoce est une indication restreinte par rapport à la demande initiale et par rapport à l'indication validée par l'ANSM pour la présomption de rapport bénéfice/risque favorable.

Il s'agit de la prévention du rejet limitée aux greffes de cornée transfixiante chez les patients à haut risque de rejet en association avec les corticoïdes, dans un certain nombre de situations à risque et dès lors que le prescripteur juge la monothérapie de corticoïdes par voie locale insuffisante.

Concernant l'historique, une première demande d'accès précoce avait été faite, pour laquelle la commission et le Collège de la HAS s'étaient prononcés défavorablement sur une indication qui était plus large, comme je vous l'ai dit, qui ne se limitait pas aux greffes transfixiantes et qui n'exigeait pas l'association simultanée avec les corticoïdes. Les situations à risque étaient les mêmes que pour l'indication de l'accès précoce.

Consécutivement à ce premier refus, la doctrine de la commission a été modifiée pour ne pas considérer les préparations hospitalières comme des traitements appropriés, chose qui avait été faite dans l'avis initial. Le laboratoire a fait une nouvelle demande d'accès précoce, sur laquelle la commission s'est prononcée à nouveau défavorablement. Par contre, le Collège a modifié son avis et a rendu un avis favorable, mais dans l'indication restreinte qui a été octroyée pour l'accès précoce.

En ce qui concerne le détail des critères de l'accès précoce, pour les deux évaluations de la commission, trois critères sur quatre n'étaient pas remplis, en particulier pour l'existence de traitement approprié. La commission considérait que les corticoïdes topiques étaient des traitements appropriés puisqu'ils peuvent être utilisés soit en monothérapie, soit avec la ciclosporine, y compris chez les patients à haut risque de rejet, mais avec une dose faible sur le long cours.

Pour la deuxième évaluation, la commission a supprimé la ciclosporine en préparation hospitalière de la liste des traitements appropriés. Il y avait aussi un refus sur la présomption d'innovation à la fois en termes de données cliniques disponibles qui ne permettaient pas de démontrer l'efficacité de CICLOGRAFT dans cette indication, mais aussi en ce qui concerne le plan de développement clinique qui n'était pas adapté, puisqu'on ne disposait d'aucune étude clinique avec la spécialité CICLOGRAFT. Il n'y avait pas non plus de projet d'étude clinique avec cette spécialité.

Je vous fais un rappel des données initiales qui avaient été fournies. Ce sont principalement deux études cliniques prospectives comparatives versus placebo en association aux corticoïdes. Ces études étaient randomisées, en double aveugle et monocentriques. Elles ont été réalisées en 2010 chez des patients à risque de rejet. Dans la première étude, Javadi, les patients n'étaient pas traités en prévention d'un rejet, mais à l'occasion d'un nouveau rejet. Dans la deuxième étude, Sinha, il s'agissait de patients qui avaient eu une greffe transfixiante.

Dans les deux cas, les études n'ont pas permis de conclure à l'efficacité de la ciclosporine 2 % collyre en association aux corticoïdes. Il y avait aussi des études rétrospectives dont trois comparatives chez des patients ayant eu une greffe transfixiante. À chaque fois, les corticoïdes étaient associés à la ciclosporine et, pour les études comparatives, étaient comparés aux corticoïdes seuls. Pour les études comparatives, il y en avait deux chez l'adulte et une chez l'enfant, et les résultats ont suggéré un effet bénéfique de la ciclosporine en association aux corticoïdes.

Il y avait également une cohorte rétrospective monocentrique française sur 4 ans qui a montré que l'utilisation de la ciclosporine était une pratique courante qui a été rapportée chez 61 % des cas.

Mis à part ces données bibliographiques, on disposait de rapports de synthèse relatifs à l'ATU nominative. Il s'agit de deux rapports, un premier sur la période de décembre 2020 à juin 2021. On disposait de données pour 261 patients dont la moitié avaient eu la ciclosporine dans le cadre de la prévention du rejet de greffe de cornée. Un effet bénéfique a été observé pour 89 % de ces patients. Dans le deuxième rapport, les données sont cumulatives de décembre 2020 à juin 2022, avec 2 061 patients traités. 42 % l'ont été en prévention du rejet de greffe de cornée. Parmi ces patients, il y avait 27 % de patients qui avaient eu une greffe transfixiante et 10 % une greffe lamellaire.

L'efficacité a été rapportée chez 702 patients et un effet bénéfique avait été observé chez 84 % des patients.

Pour les nouvelles données, nous disposons du premier rapport de synthèse de l'accès précoce qui couvre la période du 1^{er} décembre 2022 au 1^{er} septembre 2023. Dans cette période, 593 patients ont été traités spécifiquement dans l'indication de l'accès précoce.

On a récupéré 185 fiches de suivi correspondant à 117 patients. En effet, les patients pouvaient avoir des périodes d'arrêt et de reprise du traitement, ce qui générait plusieurs fiches par patient. Pour ces patients de l'accès précoce, nous avons disposé de données pour 117 patients avec un bénéfice observé chez 72 patients, un signe de rejet chez 3 % et un rejet véritable chez 1 patient. Il y avait des données manquantes chez 16 % des patients.

Ils ont également fait un calcul sur le nombre de fiches de suivi. En termes de fiches de suivi, on a rapporté un bénéfice pour 80 % de ces fiches, un signe de rejet pour 3 % et un rejet pour 2 des fiches, avec des données manquantes pour 16 % des fiches.

Il n'y a pas eu de signal de tolérance par rapport au projet de RCP établi par l'ANSM. Les effets indésirables principaux sont des douleurs, une irritation oculaire, un prurit, une sensation de

brûlure oculaire, une hyperémie conjonctivale, un œdème et un érythème palpébral, une augmentation du larmoiement et une vision trouble.

Je vous ai fait une slide pour reprendre les argumentaires du laboratoire.

En ce qui concerne la ciclosporine elle-même, son utilisation est controversée parce que notamment, il s'agit d'une molécule hydrophobe. Pour cela, ils ont fourni une étude de pharmacocinétique sur cornée de lapin qui montre la pénétration de la ciclosporine dans les couches profondes de la cornée.

Pour la stratégie thérapeutique, ils revendiquent l'absence de traitement approprié en reprenant les arguments issus de la Société française d'ophtalmologie, qui mentionne que chez les patients à haut risque, une association corticoïdes + ciclosporine peut être prescrite, mais attention, il s'agit de rapports et non de recommandations. Ces rapports correspondent à des revues de la littérature.

Ils nous signalent que le RCP des corticoïdes a des mentions qui vise à limiter leur utilisation en raison d'effets indésirables de type glaucome, hypertension oculaire ou cataracte, et également des infections, ce qui justifie l'intérêt d'utiliser la ciclosporine pour réduire l'utilisation des corticoïdes. Dans des fiches de formation médicale continue, il est indiqué que dans les situations à risque reconnu — greffe, néovascularisation limbique, intolérance à la cortisone — de la ciclosporine pourra être ajoutée sous forme de collyre en préparation magistrale à la concentration de 2 %. Je vous ai mis en rouge le « pourra ». Ce n'est pas « sera », c'est « pourra ». Ce n'est pas exclusif.

De ces arguments, ils nous disent qu'une étude versus corticoïdes seuls n'est pas éthique puisqu'on ne peut pas laisser ces patients à risque sans association à la ciclosporine.

Concernant le libellé de l'indication qui a été initialement sollicitée, ils précisent qu'il y avait une association simultanée ou non de corticoïdes et de ciclosporine, ce qui permettait d'arrêter les corticoïdes momentanément en cas d'effets secondaires des corticoïdes. L'intérêt de la ciclosporine, pour arrêter les corticoïdes, est lié aussi au fait qu'il y a un risque d'amincissement de l'épaisseur de la cornée, de perforation cornéenne oculaire spontanée en post-greffe et un risque de calcification cornéenne lié à la présence de phosphate dans les collyres de corticoïdes.

Pour finir, ils revendiquent le fait que, sur le plan méthodologique, une étude clinique n'est pas réalisable car les patients sont très hétérogènes alors qu'il s'agit d'une situation clinique rare. Les stades évolutifs sont très différents en fonction des pathologies, ce qui rend difficile la construction de groupes homogènes.

En ce qui concerne le plan de développement, initialement il était prévu une étude de tolérance qui avait été demandée par l'ANSM. Celle-ci a été annulée en raison de contraintes administratives et d'une rupture de stock des préparations hospitalières fabriquées à l'hôpital des 15-20.

Par ailleurs, ils avaient prévu la réalisation d'une autre étude de tolérance rétrospective versus ciclosporine en préparation hospitalière réalisée cette fois-ci à Nantes. Cette étude est

terminée et les résultats sont en cours d'analyse et devraient être publiés fin 2023. Le critère de jugement principal de cette étude était l'évolution de la pachymétrie jusqu'à 24 mois. En critère secondaire, il y avait la microscopie spéculaire, la tolérance et l'évaluation des rejets de greffe.

Pour finir, les points qui sont à discuter sur ce dossier sont les suivants. Cette fois, il s'agit de se prononcer dans l'indication restreinte de l'accès précoce et non plus l'indication large initialement sollicitée. Concernant le caractère de maladie grave, rare ou invalidante, il n'y a pas de raison de modifier les conclusions sur ce critère.

Pour l'existence de traitements appropriés et pour la question de savoir si le traitement peut être différé, il faut tenir compte du fait que l'association aux corticoïdes fait partie de l'indication de l'accès précoce, donc les traitements appropriés doivent se définir comme les alternatives à la ciclosporine qui s'utilisent en association aux corticoïdes, ce qui change le raisonnement initial. Concernant la présomption d'innovation, nous n'avons toujours pas de données cliniques avec CICLOGRAFT. Nous avons maintenant les données du PUT dans l'indication de l'accès précoce qui montrent des résultats cohérents avec les données de l'accès compassionnel, avec un bénéfice chez environ 70 % à 80 % des patients.

Le plan de développement clinique est-il adapté ? Là, se pose la question de la faisabilité d'une étude clinique, comme le revendique le laboratoire, avec une question sur le comparateur éthique, le problème de l'hétérogénéité des indications de la greffe et du niveau de risque de rejet en fonction des facteurs de risque, et du fait d'une population cible restreinte dans cette indication d'accès précoce.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Michel ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je fais deux commentaires. Premièrement, je suis très gêné par le terme « bénéfice » que l'on utilise dans les résultats du PUT-RD. Si on utilise le terme « bénéfice », on laisse entendre que c'est la ciclosporine qui va apporter un élément de bénéfice par rapport à l'ensemble, alors qu'on ne sait pas du tout si la ciclosporine fait mieux que l'absence de ciclosporine. On constate simplement qu'il y a un résultat favorable de la greffe quand on utilise corticoïdes et ciclosporine, mais cela ne veut pas dire que l'ajout de la ciclosporine est bénéficiaire chez ces patients. C'est le premier point.

Deuxièmement, dans ce PUT-RD, on nous demande de délibérer autour des patients qui sont à risque et qui ont des greffes transfixiantes. Je remarque que dans le PUT-RD, seulement 35 % des patients sont à risque. C'est-à-dire qu'une grande majorité de patients sont systématiquement mis à ce traitement sans répondre à la restriction qui nous est proposée.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Jean-Claude ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Je voulais dire que je restais assez perplexe devant ce dossier qu'on voit pour la troisième ou quatrième fois et qui a été à chaque fois l'objet de discussions très intenses.

Je crois que nous sommes tous convaincus que le principal, et sûrement le seul mérite de CICLOGRAFT, est d'avoir substitué une préparation industrielle et commercialisable à des

préparations hospitalières dont il faut se rappeler que la formule remonte à plus de quarante ans. L'expérience de ce produit est donc ancienne. On l'a vu dans l'ATU et dans l'accès précoce, ce produit reste très largement prescrit en France en prévention du rejet de greffe cornéenne, au moins dans les greffes transfixiantes.

Il faut dire que la tolérance ne pose a priori pas de problème, ça pique et ça brûle les yeux, mais il y a quand même quantité de collyres qui brûlent et piquent les yeux, ce n'est pas très original. Le problème, ce sont les preuves de son efficacité clinique, qui finalement n'ont jamais pu être apportées dans des études robustes. On reste donc dans un cadre d'usage établi et il est probable qu'on n'en sortira pas.

Dans ces conditions, il y a à mon avis deux solutions. La première est de renouveler l'accès précoce en attendant que le laboratoire puisse déposer une demande d'AMM et qu'il l'obtienne, et à ce moment-là, nous le reverrons en droit commun et nous l'évaluerons à sa juste valeur. La deuxième solution est de maintenir notre avis négatif et que cet avis négatif soit suivi par le Collège, ce qui serait probablement une condamnation définitive pour ce produit.

Je trouve que c'est une décision difficile à prendre. Personnellement, après avoir retourné la question dans tous les sens, je pense que la moins mauvaise des solutions serait le renouvellement d'accès précoce même si les preuves restent ce qu'elles sont.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Étienne ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Je voulais revenir sur les arguments sur l'impossibilité de réaliser une étude clinique. Je partage la perplexité de Jean-Claude sur le fait que nous voyons ce dossier pour la xième fois sans avoir beaucoup plus, à part des périmètres de demande qui changent.

Il me semble qu'il y a plusieurs milliers de greffes de cornée par an en France et qu'on n'est pas forcé de faire l'étude clinique uniquement dans le sous-périmètre qui finalement est revendiqué. Je trouve que le fait de dire que la population est hétérogène n'est pas un argument pour ne pas faire une étude clinique où on va chercher à mesurer l'effet moyen du traitement. Je n'arrive pas à saisir les arguments pour changer notre position, pour donner un AP, surtout si le plan de développement est celui qu'on nous a exposé.

Un chef de projet, pour la HAS.- Par rapport aux données du PUT-RD, je voulais préciser qu'il y a deux types de données dans les PUT. Il y a les données de l'accès compassionnel, où il n'y avait pas d'indication imposée, en quelque sorte, puisque ce sont des ATU nominatives. Par contre, quand on arrive au rapport de synthèse sur l'accès précoce, on a des données vraiment chez les patients éligibles à l'accès précoce, donc qui avaient une greffe transfixiante et qui avaient une association aux corticoïdes.

Il faut faire attention au fait que dans ce rapport, ils ont aussi donné des données cumulatives avec les accès compassionnels. Dans ma présentation, je vous ai donné uniquement les résultats d'efficacité sur les patients qui étaient éligibles à l'accès précoce.

Je fais une autre remarque concernant la population. Je voulais vous rappeler que l'expert, dans le dossier précédemment examiné, avait estimé la population cible des patients vraiment relevant de la ciclosporine, donc les plus à risque, avec greffe transfixiante, à 500 patients.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Patrick, j'avais mis « stop » après Étienne, donc très rapidement, s'il te plaît.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je voulais savoir si on connaît les arguments du Collège pour aller dans le sens inverse de la commission.

M. le Pr COCHAT, Président.- Les arguments, c'était principalement qu'il y avait eu un recours gracieux et que du coup, on considérait qu'il était pénalisant pour les patients de ne pas leur donner accès au traitement, d'autant qu'il y avait la préparation hospitalière. Il y avait deux questions. Fallait-il limiter le champ d'action ? C'est ce qui a été fait. J'avais d'ailleurs commenté ce point-là, l'indication retenue par le Collège a été quand même bien rétrécie et il y a notamment cette notions de résultats considérés comme insuffisants avec la corticothérapie.

L'autre argument est que l'harmonisation des traitements était quand même bien meilleure avec le produit proposé, industrialisé, que par le produit fabriqué par l'AP, qui en plus indiquait qu'elle devait arrêter la production du produit. Ce sont les deux arguments qui ont fait que le Collège a donné un avis favorable.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Ce qui se reproduira probablement si nous donnons un avis négatif.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui. Je suis d'accord avec cela. Je suis d'accord aussi avec le commentaire de Jean-Claude. Si nous donnons un avis négatif, c'est pour quelques mois puisqu'il y aura certainement une AMM d'ici là. Je crois que le chef de projet a des données sur la date du dépôt d'AMM prévue. Je ne suis pas sûr que cela serve à grand-chose. Tout est discutable, bien évidemment.

Mme PELON, pour la HAS.- Bonjour à tous. Pour rebondir, nous affichons les critères qui ont été repris dans la décision du Collège, la décision favorable. Comme Pierre disait, les argumentaires sur le critère de présomption d'innovation que le Collège a retenus pour une décision favorable in fine, c'est l'avis de l'ANSM, l'usage établi, les données d'utilisation collectées et le fait que cela comblera un besoin partiellement couvert et comme vous l'aviez dit, l'industrialisation avec la qualité du produit.

Par rapport à l'AMM, c'est vrai que quand il y a une demande d'accès précoce, il y a un engagement à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché dans les deux ans qui suivent. Là, les informations que nous avons, c'est qu'ils vont utiliser tout le délai possible, donc ils envisagent de déposer mais plutôt à l'été 2024, avec les données dont on dispose à date et les données supplémentaires qu'ils auront sur les patients qui seront le cas échéant dans l'accès précoce compassionnel.

Le point que je voulais partager avec vous, bien que cela n'entre pas dans la discussion, mais qui est un élément de contexte important, c'est que vous savez qu'il y a les discussions sur le

projet de loi de financement de la sécurité sociale en ce moment et il y a eu une disposition proposée dans le projet de texte initial qui a été adoptée par le Sénat, qui ne sera donc pas rediscutée là.

Après, il faudra voir si ce sera dans le projet de texte final au regard de l'avis du Conseil constitutionnel, mais en tout cas, cet ajout précise que des accès compassionnels peuvent être délivrés par l'ANSM en cas de refus d'accès précoce qui porte sur le critère de présomption d'innovation. C'est une disposition qui a été proposée par le gouvernement et qui à ce stade est toujours dans le projet de texte et que je voulais porter à votre connaissance.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est une bonne proposition législative. Dans les arguments que tu viens de donner, Floriane, il y en a un que je me permets de commenter. Tu dis que c'est admis dans les pratiques, mais les données que nous avons sont assez hétérogènes. Comme l'a dit le chef de projet, c'est « pourra », c'est proposé, mais il n'y a pas de consensus ni de recommandation officielle en ce sens-là. Il y a des pratiques différentes selon les centres.

On a quand même l'impression que c'est largement utilisé et c'est vrai que c'est la seule issue pour les patients qui sont mauvais répondeurs à la corticothérapie, sous réserve de la démonstration d'efficacité, comme l'a rappelé Michel tout à l'heure.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- C'est clairement sur la présomption d'innovation que nous avons un problème.

M. le Pr COCHAT, Président.- Voilà, c'est cela.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Nous avons quand même refusé un AP tout à l'heure avec une phase 3.

M. le Pr COCHAT, Président.- On peut considérer que l'innovation est dans le produit lui-même puisqu'on peut partir du principe que, dans la mesure où il est industrialisé, le produit sera forcément de meilleure qualité au moins galénique et de conservation que le produit existant, indépendamment de l'efficacité de la molécule ciclosporine. C'est un élément qu'on ne peut pas négliger.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas un critère clinique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, ce n'est pas un critère clinique, je suis d'accord.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Cela fait quarante ans qu'il est utilisé, c'est celui de l'AP-HP, donc il ne doit pas être trop mauvais non plus.

M. le Pr COCHAT, Président.- il faudrait, pour répondre, avoir une comparaison entre celui de l'AP-HP et celui-là et nous ne l'aurons jamais. Je vous propose que nous votions parce que je crois que nous avons déjà abordé tous les aspects de la discussion. Le chef de projet n'avait pas d'autre élément à ajouter ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je vous propose que nous votions sur la prolongation ou non.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Veux-tu voter sur les quatre critères d'emblée, Pierre ?

M. le Pr COCHAT, Président.- On va voter sur le maintien ou non du refus.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Non, parce qu'il y a quelque chose qui va changer. Si on maintient, il y a de toute façon la réponse sur le traitement approprié. Il y a quelque chose qui a changé dans l'indication, donc je crois qu'il faut que nous votions sur les quatre.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tu as raison.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Nous votons donc sur les quatre critères.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. BEAUFILS, pour la HAS.- La commission est favorable aux deux premiers critères avec 17 voix favorables et 2 abstentions. Sur le critère « la spécialité est susceptible d'être innovante », il y a 9 voix contre, 8 voix pour et 2 abstentions. Sur le dernier critère, à savoir « la mise en œuvre du traitement ne peut être différée », il y a 9 voix contre, 8 voix pour et 2 abstentions. C'est donc un refus de la commission sur les deux derniers critères.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci.