



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 mai 2024

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. ILARIS - Observations – Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer à ILARIS. Il y a des observations du laboratoire qui vont vous être présentées par le chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner les observations d'ILARIS. Pour rappel, ILARIS est une anti-interleukine-1 qui était indiquée en dernière ligne de traitement de la crise de la goutte, et vous l'aviez d'abord examiné en 2014. Il avait obtenu un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique avec une demande d'EPI.

En 2024, donc dix ans après, vous l'avez revu le mois dernier et là, compte tenu des données de l'EPI qui étaient peu informatives et surtout compte tenu du fait qu'il y avait un nouveau comparateur cliniquement pertinent hors AMM qui est l'anakinra, vous lui avez octroyé toujours un SMR important, mais une ASMR V dans la stratégie thérapeutique.

Le laboratoire vous a écrit une lettre que je vais vous lire rapidement, pour les observations. Il n'a pas demandé d'audition, mais il a demandé à ce que nousisions les observations, ce que nous faisons tout le temps quand cela concerne le SMR et l'ASMR.

« Nous ne sollicitons pas d'audition et nous nous en remettons à la réflexion de la commission de la transparence, car des reproches importants ont été faits et nous semblent non justifiés techniquement. Tout d'abord, concernant le fait que NOVARTIS n'ait pas suivi la demande initiale de la commission qui était la mise en place d'une étude post-inscription sur la base d'une étude de cohorte, après consultation d'un comité scientifique, une étude conduite sur la base du SNDS s'est avérée être la solution pour répondre à votre demande. ».

Ils font remarquer que le protocole a été validé par le service d'évaluation des médicaments en 2019.

« Ensuite, concernant l'absence de données comparatives robustes par rapport à KINERET, il convient de souligner que KINERET, l'anakinra, est utilisé hors AMM dans cette indication, ce qui rend discutable la réalisation d'une étude comparant notre produit à un autre qui n'a pas l'AMM. Enfin, la dégradation du niveau du SMR tout en incluant KINERET, utilisé hors AMM dans la stratégie thérapeutique, nous interpelle, ne prenant pas acte de l'effort d'un développement clinique par rapport à un produit qui est finalement utilisé hors cadre.

À ce titre, notre produit, quels qu'en soient ses avantages et ses inconvénients, est la seule alternative thérapeutique indispensable pour un nombre extrêmement limité de patients qui se trouvent en impasse thérapeutique. Nous nous en remettons à la réflexion de la commission de la transparence concernant son positionnement en termes d'ASMR. »

C'était la lettre. Globalement, si je commence par la plus grosse de leurs observations, c'est l'ASMR. Ils souhaiteraient que nous revenions à une ASMR IV en excluant l'anakinra de la notion d'ASMR, donc une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique qui exclut le comparateur cliniquement pertinent anakinra.

Ils souhaiteraient également que nous supprimions de l'ASMR la notion du fait que les résultats d'EPI portaient sur un faible nombre de patients. Pour rappel, c'était sur 15 patients. La population cible était estimée à 600 patients. Le laboratoire souhaite qu'on ne mette pas qu'elle ne répond pas à la demande initiale de la commission.

C'est également les mêmes raisons pour le SMR. Ils souhaitent que nous supprimions la partie où nous parlons de l'incertitude résultant de l'absence constatée au moment de la nouvelle évaluation concernant l'EPI.

Voilà.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Il y a des points entendables, d'autres qui ne sont beaucoup moins. Jean-Christophe Lega ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Est-ce que le SEM peut commenter la validation du protocole avec l'utilisation de données administratives ?

Un chef de projet, pour la HAS.- J'ai posé la question à la cellule en vie réelle. C'est un protocole qui a été validé en 2019, il semblait être un protocole acceptable et suffisant pour répondre à la demande du SEM, le meilleur qu'ils puissent faire sans faire une étude en utilisant des données qui existent déjà, sans créer une nouvelle étude).

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- La réalisation d'une étude de cohorte avec des données cliniques recueillies, même de manière rétrospective par des médecins, paraissait complètement inenvisageable ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Complètement inenvisageable, je ne pense pas, mais c'est difficile à réaliser dans une pathologie comme cela. Les faire remplir par des médecins pour tous les patients qui sont sous traitement, c'est compliqué, mais pas inenvisageable.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- On est parfois sollicité par les industriels, avec des incitations financières, pas pour les médecins, mais pour les ARC qui recueillent les dossiers et pour les structures de recherche des hôpitaux. Cela peut se faire.

M. DIATTA, pour la HAS.- Je vais compléter. Quand vous demandez des études post-inscription, ce qu'on fait au niveau du SEM, ce n'est pas à proprement parler une validation scientifique du protocole d'étude. Le SEM est consulté et on rend un avis pour vérifier si le protocole proposé permet de répondre aux questions posées. Est-ce que les objectifs correspondent aux attentes de la commission ? Est-ce que la méthodologie semble permettre de répondre aux attentes de la commission ?

C'est quand même le laboratoire qui doit garantir que le protocole qu'il propose, après consultation des experts scientifiques qui sont spécialisés dans la réalisation de ces études, permet de répondre à vos attentes. Nous ne faisons pas de validation, nous vérifions juste si cela répond à vos objectifs. Là, ce qui est reproché au laboratoire, ce n'est pas le protocole à proprement parler. Ce sont plutôt les résultats. Le protocole n'a pas permis de recueillir des informations suffisantes pour répondre à la question posée sur les caractéristiques des patients traités au regard des indications.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je reviens sur ce que vous avez voté. Quand vous avez voté, il y a eu une égalité sur le niveau de SMR entre un SMR modéré et important, avec la voix du Président qui a prépondéré, et ce niveau de SMR que vous souhaitiez dégrader potentiellement s'était basé sur les résultats de cette EPI. Ce qui conduit à l'ASMR V et à la dégradation de l'ASMR, c'est vraiment ce nouveau produit hors AMM qui n'existait pas lors de la première évaluation en 2014 et qui, depuis 2019, est recommandé dans les recommandations de la SFR et a eu certaines études qui ont démontré son efficacité.

M. le Pr COCHAT, Président.- En plus, le caractère hors AMM ne l'exclut pas des comparateurs cliniquement pertinents.

Un chef de projet, pour la HAS.- Exactement. Maintenant, je me dois de vous le dire parce que c'est leur argumentaire, ils expliquent que dans certains autres avis, vous avez exclu les comparateurs hors AMM du libellé de l'ASMR. Ils citaient certains avis.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est understandable.

M. DIATTA, pour la HAS.- C'est understandable, mais vous avez évolué. C'est-à-dire qu'ils font allusion aux avis sur la myasthénie où vous aviez exclu le rituximab des ASMR des médicaments que vous avez vus, mais en Bureau, nous avons décidé d'évoluer sur ce point, c'est-à-dire de ne plus marquer « dans la stratégie excluant ».

Par ailleurs, là, le contexte est quand même différent de celui de la myasthénie parce qu'on est dans le cadre d'une réévaluation. C'est-à-dire qu'au départ, vous avez pris un pari en lui accordant une ASMR de niveau IV sous condition, et vous avez demandé une étude post-inscription permettant de confirmer ce positionnement, sauf que là, les résultats de cette étude ne permettent pas de le positionner par rapport à la stratégie actuelle qui inclut ce médicament.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il y a un autre argument. Tu viens de dire que les recommandations de la Société française de rhumatologie le positionnaient ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui. Elles positionnent les deux interleukine-1. Les deux sont des interleukine-1 et ils ne positionnent pas l'un par rapport à l'autre.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'entends bien, mais on n'avait pas cette situation pour la myasthénie.

M. DIATTA, pour la HAS.- Exactement. Dans la myasthénie, on était dans le cadre d'une primo-inscription. Si les données d'utilisation remettent en cause ce positionnement, vous êtes en mesure, comme vous l'avez fait pour le dossier [inaudible 0:43:27], de dégrader aussi l'ASMR. Là, on a des données d'utilisation en vie réelle, mais qui ne permettent pas à la commission de confirmer le pari qui avait été pris initialement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Pouvez-vous nous redire pourquoi il y a eu si peu de patients inclus ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y a beaucoup d'hypothèses. On ne peut pas savoir exactement. Soit il y a une hypersélection, et avec le SNDS on sait que parfois les codages ne

sont pas bons par le médecin ou ce genre de chose, soit ce médicament a un certain prix et il n'est pas hyper utilisé à l'hôpital, là où il devrait être utilisé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il a une population cible de 600.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Le SNDS ne comporte de diagnostic de patients que si les patients sont à l'hôpital. Sinon, il n'y a pas de code diagnostique. Dans le SNDS, il n'y a que de la consommation de médicaments.

M. le Pr COCHAT, Président.- Hospitaliers.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, c'est le contraire. Les données du SNDS, ce sont les données de remboursement par la sécurité sociale du médicament, c'est donc tout ce qui est enregistré sur votre carte vitale quand vous allez à la pharmacie. Sinon, les diagnostics sont ceux des bases du PMSI, donc ce sont des données purement hospitalières. Pour moi, cela veut dire que si les malades ne sont pas hospitalisés, en ambulatoire ils n'ont pas réussi à les repérer.

Un chef de projet, pour la HAS.- Cela ne capte pas les patients à l'hôpital à proprement parler. Ce ne sont que des hypothèses, il n'y a pas de réponse, mais le médicament a une prescription initiale hospitalière donc on peut s'interroger quant à savoir si en fait, une partie des patients ne seraient pas à l'hôpital, qu'on n'aurait pas captés et là, et si on ne capte que les patients de ville. Quand je dis « pas codé », c'était principalement pour l'ALD de la goutte.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'avais la notion que le SNDS allait au-delà de l'ambulatoire. C'est strictement en ambulatoire pour tous les médicaments ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Les bases médicaments des hôpitaux ne sont pas dans le SNDS. Je ne pense pas. Ce sont que les actes et les diagnostics.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je n'avais pas cette notion, mais c'est bien de les préciser.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est la limite des bases de données de ces entrepôts. D'un côté, on a soit les hospitalières très détaillées, soit les données de ville qui sont des données sans diagnostic. Par exemple, si tu as une prise en charge uniquement ambulatoire, il n'y a pas de diagnostic. Tu es obligé de raisonner sur les prises médicamenteuses pour inférer de manière indirecte les pathologies qu'ont les patients.

M. le Pr LACON, membre de la CT.- Et les ALD, quand même.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, et les ALD, bien sûr, mais si tu n'as pas d'ALD, tu es coincé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Géric veut intervenir.

M. MAURA, pour la CNAM.- Je voulais un peu nuancer ce que dit Madame Chevret. Si vous voulez identifier dans le SNDS la cohorte des patients de la goutte, il y a trois façons. Il y a les codes CIM-10 d'hospitalisation. Il y a les codes CIM-10 de la goutte qui sont rentrés dans les ALD quelle que soit l'ALD.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je parle hors ALD.

M. MAURA, pour la CNAM.- Non, vous avez dit initialement qu'il n'y avait que les hospitalisations. Non, il y a les hospitalisations, les ALD, et après il y a les médicaments traceurs. Vous pouvez très bien utiliser les patients qui utilisent l'allopurinol, le COLCHIMAX, la colchicine, etc.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais c'est indirect.

M. MAURA, pour la CNAM.- Oui, mais s'il n'y a que cette indication et que le patient prend le traitement, c'est quand même qu'il est...

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il faut qu'il aille à la pharmacie et qu'il achète le médicament.

M. MAURA, pour la CNAM.- Oui, mais on l'identifie quand même comme ayant une goutte, et pas uniquement avec les hospitalisations. Il y a trois moyens, plus les ALD quand même.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je parlais hors ALD. Excusez-moi, j'ai oublié de le préciser.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ai la notion que la plupart de ces patients ont des ALD. Peux-tu nous le dire, Géric ?

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Je pense que majoritairement, ils ont des ALD pour la prescription.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On cherchait une explication au fait qu'ils n'en ont trouvé que 15 alors, alors que vous disiez qu'il y en avait 600 par an attendus.

M. MAURA, pour la CNAM.- Parce qu'ils ne savent pas faire. C'est tout. On peut aussi se référer aux travaux de la CNAM, la cartographie des pathologies. Dans la méthodologie, on peut voir le nombre de patients qui peuvent être identifiés par les différentes sources que j'ai citées précédemment. De toute façon, il y a souvent une ALD. Même si ce n'est pas une ALD pour goutte, il y a un moyen indirectement d'avoir cette information.

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

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je voulais simplement rappeler qu'il y a le comparateur en traitement d'usage et que l'experte nous avait dit qu'ils utilisaient exclusivement ou presque exclusivement celui-là, en particulier chez les malades hospitalisés.

Un chef de projet, pour la HAS.- En effet. C'est probablement cela la raison.

M. le Pr COCHAT, Président.- Comme il y a une demande officielle, je propose que nous revotons pour un maintien ou pas de l'avis préalable. Quelle était-elle ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Pas d'ISP, ASMR V dans la stratégie thérapeutique qui comprend KINERET et un SMR important.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Vous avez voté à l'unanimité pour un maintien de l'avis.

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