



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 octobre 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. CATIOLANZE — Examen — Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer à CATIOLANZE. L'expert externe n'est pas là, c'est donc le chef de projet qui lira son rapport. Il y aura deux experts, Amina Rezkallah et Clara Locher. Je vous dis d'emblée que je partirai à 14 heures 55 et que je passerai la main à Michel.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de patient susceptible de placer le Docteur Amina Rezkallah en situation de conflit d'intérêts.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci. Vous allez examiner aujourd'hui la demande de remboursement de la spécialité CATIOLANZE qui est le latanoprost 50 microgrammes par millilitre, collyre en émulsion.

Il s'agit d'un médicament hybride sans conservateur de la spécialité de référence XALATAN avec conservateur. Le laboratoire revendique un remboursement en ville et à l'hôpital dans l'indication suivante. CATIOLANZE est indiqué dans la réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes qui sont atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Il est également indiqué dans la réduction de la pression intraoculaire élevée chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents qui ont une pression intraoculaire élevée et souffrant de glaucome pédiatrique.

CATIOLANZE a obtenu une AMM par procédure centralisée en décembre 2023. Dans le cadre de cette demande, le laboratoire revendique un service médical rendu important, une amélioration du service médical rendu de niveau IV par rapport à la spécialité de référence XALATAN, sans ISP.

Concernant les données disponibles, cette demande repose principalement sur une étude de phase 3 de non-infériorité randomisée avec un ratio 1 : 1 en simple aveugle à l'insu de l'investigateur. Elle était comparative versus la spécialité de référence XALATAN. Elle a été réalisée chez 386 patients qui sont atteints d'un glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire.

Le critère de jugement principal a été la variation entre la semaine 12 et l'inclusion de la pression oculaire le matin et le soir. La variation de la moyenne des moindres carrés entre les deux groupes a été de -0,6 le matin et de -0,5 le soir. La non-infériorité a donc été démontrée versus le XALATAN dans la mesure où la borne supérieure de l'intervalle de confiance a été inférieure à la marge de non-infériorité fixée à 1,5 millimètre de mercure pour deux points temporels de mesure. En revanche, la supériorité n'a pas pu être démontrée dans la mesure où la différence a été non significative sur la mesure du score.

Après la démonstration de la non-infériorité sur le critère de jugement principal, la supériorité a été testée sur les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés. Le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé a été la variation entre la semaine 12 et l'inclusion du score de coloration cornéenne à la fluorescéine chez les patients ayant un score supérieur ou égal à 1 à l'inclusion. Cette analyse a inclus 170 patients et la supériorité a été démontrée versus le XALATAN au terme de ce critère avec une différence de -0,3 entre les deux groupes.

Le deuxième critère de jugement secondaire hiérarchisé a été la variation entre la semaine 12 et l'inclusion du score de symptômes de maladie de la surface oculaire chez les patients qui ont un score moyen supérieur à 0 à l'inclusion. Cette analyse a inclus 208 patients et la différence a été non significative au terme de ce critère.

La qualité de vie a été exploratoire. Concernant la tolérance, le profil de tolérance était globalement similaire entre les deux groupes. Les effets indésirables rapportés étaient notamment des effets indésirables oculaires qui sont habituellement observés avec les analogues de prostaglandines. Il s'agit notamment d'hyperémie oculaire et conjonctivale et de sécheresse oculaire.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Docteur Rezkallah, ophtalmologiste, et l'expertise méthodologique du Docteur Clara Locher.

Je vais vous lire un résumé du rapport du Docteur Rezkallah que vous avez reçu.

L'expert commence par un rappel de la gravité de la pathologie. Elle indique que le glaucome est un problème de santé publique, que le risque est la cécité monoculaire ou binoculaire et des altérations des activités de la vie quotidienne.

Elle fait ensuite un rappel de la stratégie actuelle de prise en charge de l'hypertonie oculaire et du glaucome à angle ouvert.

L'objectif de la prise en charge est la réduction de la pression intraoculaire jusqu'à l'obtention d'une pression intraoculaire cible. Il n'existe actuellement pas de moyen de neurorégénération ou de neuroprotection.

En première intention, il est recommandé d'utiliser une monothérapie par les analogues de prostaglandines ou les bêtabloquants. Elle indique qu'il faut privilégier l'utilisation de collyres sans conservateurs par rapport aux collyres avec conservateurs.

Elle indique également que la trabéculoplastie au laser sélectif peut être utilisée en première intention dans certains cas et que la chirurgie peut être envisagée en cas d'échec des traitements médicamenteux ou par laser.

Concernant la qualité méthodologique de l'étude de phase 3, elle indique que nous avons une étude de non-infériorité avec une marge de non-infériorité fixée à 1,5 millimètre de mercure habituellement utilisée dans les autres études.

Le choix du comparateur est tout à fait correct. Elle considère que la population étudiée est représentative des malades vus dans la pratique. Elle indique que nous avons deux critères de jugement principaux qui sont cliniquement pertinents et qui mesurent la pression intraoculaire le matin et le soir dans la mesure où une variation nyctémérale de la pression intraoculaire est identifiée chez les patients qui ont un glaucome. La non-infériorité a été atteinte sur ces critères, en revanche la supériorité est non atteinte, car uniquement significative le matin.

Les critères de jugement secondaires sont également cliniquement pertinents et ont été hiérarchisés. La supériorité a été démontrée uniquement sur le premier critère qui était le score CFS.

Concernant les effets indésirables, elle indique que les effets indésirables des analogues de prostaglandines en général sont des effets de classe de type hyperémie conjonctivale, pigmentation de l'iris, picotements ou blépharites.

Concernant la tolérance de CATIOLANZE, elle indique que nous avons une meilleure tolérance locale, clinique et infraclinique qu'ont les autres collyres analogues de prostaglandines sans conservateur. Nous avons aussi moins de risque de complications postopératoires avec les collyres sans conservateur. Nous avons moins de fibroses et moins d'échecs chirurgicaux.

Concernant les patients pouvant tirer un bénéfice de ce traitement, elle identifie notamment les patients qui sont traités avec conservateur et qui ont des troubles de la surface oculaire, les patients qui sont à risque de recours chirurgical et a fortiori tous les patients glaucomateux qui sont éligibles à la monothérapie sans contre-indication aux analogues de prostaglandines et qui préfèrent le collyre au laser ou après échec du laser. Elle indique que le fait de le prendre en une seule prise favorise l'observance du traitement.

Concernant la place de CATIOLANZE dans la stratégie, elle considère que c'est un médicament de première intention comme les autres analogues de prostaglandines sans conservateur.

Voilà pour le rapport de l'expert.

Je laisse la parole au Docteur Clara Locher.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT Je n'avais pas fait de rapport écrit parce que c'est un dossier qui n'est pas très compliqué. C'est une première demande d'inscription de CATIOLANZE qui est un hybride de XALATAN et les deux principales différences entre ces deux collyres, c'est l'absence de conservateur et le fait que CATIOLANZE est une émulsion huile dans eau que le laboratoire appelle technologie NovaSorb.

Ces deux différences par rapport à XALATAN font qu'on s'attend théoriquement à des avantages sur les troubles de la surface oculaire parce que cela permet d'éliminer les conservateurs, qui sont eux-mêmes pourvoyeurs de troubles de la surface oculaire et que leur technologie Nova-Sorb aurait été développée justement dans l'intérêt de gérer ces signes de la surface oculaire. Comme c'est le même principe actif, on ne s'attend pas spécialement à une amélioration d'efficacité, mais à une amélioration du profil de sécurité.

Ce n'est évidemment pas le premier médicament développé sans conservateur. Il y en a de nombreux autres qui appartiennent à la même classe pharmacologique, à savoir les analogues de la prostaglandine, et qui ont déjà été évalués par la commission de la transparence. Sauf erreur de ma part, ils ont tous une amélioration du service médical rendu de niveau V. Parmi les comparateurs cliniquement pertinents, le laboratoire souligne que les plus pertinents sont donc ceux de la même classe thérapeutique, les analogues de la prostaglandine sans conservateurs.

Il souligne notamment le MONOPROST qui a été évalué en 2009, soit avant l'initiation de l'étude pivot qui soutient ce dossier, et qui semble être en France actuellement le collyre qui est le plus utilisé d'après les données [inaudible 0:58:50], puisqu'on a à peu près 80 % des patients avec glaucome qui utilisent le MONOPROST en France.

Ce n'est pourtant pas le comparateur qui a été retenu pour l'essai clinique et pour faire la demande, notamment parce que l'essai qui a conduit à l'évaluation du MONOPROST était également un essai de non-infériorité par rapport au XALATAN et que systématiquement, les différences de pression intraoculaire étaient plutôt en faveur du XALATAN quelle que soit l'heure à laquelle était mesurée la pression intraoculaire.

Je rappelle que si on fait des essais de non-infériorité en cascade et qu'on met non inférieure à un premier, qui est lui-même non inférieure à un second, etc., in fine, théoriquement, on peut finir par accepter une non-infériorité alors qu'en réalité, on a complètement perdu l'intégralité du bénéfice par rapport au traitement de référence initial.

L'étude pivot a été réalisée versus XALATAN, qui est un collyre avec conservateur, et l'hypothèse principale testée dans cet essai était la non-infériorité du CATIOLANZE par rapport au XALATAN. La marge de non-infériorité est de 1,5 millimètre de mercure en valeur absolue.

Cela représente une perte d'efficacité de l'ordre de 20 % par rapport à l'efficacité du XALATAN dans un essai qui a été réalisé versus placebo, donc on a la garantie que la perte d'efficacité consentie ne conduit pas à perdre tout le bénéfice du XALATAN et pour autant, a priori, dans la prise en charge des glaucomes, à partir du moment où chaque millimètre de mercure compte, on aurait pu s'attendre à ce que cette marge de non-infériorité soit réduite à seulement 1 millimètre de mercure, en sachant que cela augmente le nombre de patients à inclure dans l'étude, mais ce n'est pas le nombre de patients qu'il manque.

C'est d'ailleurs une de mes préoccupations sur l'essai. C'est le fait qu'ils aient mis deux ans à inclure alors qu'ils ont inclus seulement quelques centaines de patients dans 47 centres et 13 pays, alors qu'en France, la population cible est de l'ordre de 1 million de patients. J'ai du mal à comprendre pourquoi, pour inclure seulement quelques centaines de patients, on met deux ans dans 13 pays. C'est quelque chose qui m'intrigue beaucoup.

En tout cas, pour revenir à la marge de non-infériorité, elle est acceptable et compatible avec une perte d'efficacité d'au maximum 20 % par rapport à celle du XALATAN. Comme le chef de projet l'a rappelé, finalement, la non-infériorité est bien démontrée sur la mesure de pression intraoculaire à la fois le matin et le soir à 12 semaines, et comme la non-infériorité était établie, le laboratoire a testé la supériorité cette fois du CATIOLANZE par rapport au XALATAN. Ici, elle, n'est démontrée que pour une seule des deux mesures, mais comme le laboratoire n'avait pas prévu de gestion du risque alpha sur ces deux mesures, la démonstration de la sécurité n'est pour moi pas démontrée de manière formelle.

Autre point, l'hypothèse principale concernait le fait qu'on allait améliorer le profil de sécurité. On observe finalement des profils de sécurité qui sont relativement similaires entre XALATAN et CATIOLANZE, et que de toute façon on a un recul qui est très faible puisqu'on a seulement 3 mois de phase comparative pour évaluer correctement la différence de profil de sécurité entre ces deux traitements.

Au final, la demande d'une amélioration de service médical rendu de niveau IV ne nous semble pas justifiée et un niveau V, au même titre que l'ensemble des collyres qui ont été développés dans le glaucome, me semble plus adapté.

Voilà pour ce que j'avais à dire.

J'avais une question, mais l'expert n'est pas là pour répondre à ma question. Il y a quelque chose qui m'a étonnée parce qu'on a l'habitude en pharmacologie de considérer que les doses-réponses sont des courbes monotones qui ne font qu'augmenter et pourtant, il est précisé que la posologie ne doit pas dépasser une instillation par jour. En effet, il a été mentionné qu'une fréquence d'administration supérieure diminue l'effet antihypertenseur et c'est quelque chose qui a tendance à m'interroger parce qu'en général, quand on augmente la dose on augmente l'effet jusqu'à atteindre un palier d'effet maximal, mais on a très peu de situations où on diminue l'effet en augmentant la dose.

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

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce serait plutôt pour l'expert qui n'est pas là. Je ne sais pas si quelqu'un a la réponse. Cela concerne la pertinence clinique du seul critère qui montre une supériorité, qui est le test de coloration cornéenne. On imagine bien que cela doit avoir des micro-ulcérations, etc., mais c'est un critère complètement intermédiaire. Est-ce que cela a une pertinence clinique ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui. J'ai échangé avec l'experte à ce sujet et elle m'a dit que c'est plutôt un critère qui juge la bonne tolérance. Cela juge le nombre de lésions. Pour elle, cela veut juste dire qu'il a une meilleure tolérance, ce qui est logique pour elle puisqu'il est sans conservateur alors que le XALATAN est avec conservateur. Il était donc logique de trouver une supériorité, mais ce n'est pas le critère d'efficacité.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- On imagine bien, mais c'est un critère intermédiaire puisque le critère clinique serait la gêne du patient, la douleur, la sécheresse oculaire. Y a-t-il une corrélation ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, pour elle, c'était plutôt la tolérance. Le critère d'efficacité le plus pertinent était la réduction de la pression intraoculaire utilisée comme critère de jugement principal.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- On est d'accord. Ok.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Puisque je suis encore là et qu'il n'y a pas de question, je vais terminer. Nous allons faire le vote et je partirai juste après. Le Bureau était favorable à un SMR important, une ASMR V et une absence d'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Vous avez voté à l'unanimité l'absence d'ISP, un SMR important et une ASMR V.

(M. le Pr Pierre Cochat quitte la séance. La présidence de séance est assurée par M. le Pr Michel Clanet.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Sur cette belle unanimité, l'adoptons-nous sur table ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Nous allons vous le proposer.

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