HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 janvier 2020

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.

seul l'avis d

1. REVOLADE – Autre passage

M^me^ GRANDE, pour la HAS.- Nous allons faire un petit point.

M^me^ GATTULLI pour la HAS.- M. Daubert et M. Dufour ne peuvent pas participer aux débats. Nous allons rappeler M. Lengliné.

M^me^ GRANDE, pour la HAS.- Nous revoyons le médicament vu. Je passe tout de suite la parole à Sarah. Nous avons une double problématique.

Dans la sténotypie du médicament REVOLADE, vous avez voté une ASMR IV, mais sans que ce soit très clair, puisque les deux mentions sont dans la sténotypie. Est-ce une ASMR IV dans la stratégie (cela veut dire que c'est mieux que ce qui existe déjà dans la stratégie) ou une ASMR IV comme le petit copain ?

M^me^ KONE, pour la HAS.- Et même V.

M^me^ GRANDE, pour la HAS.- C'est V dans la stratégie, autre façon de dire que cela apporte la même chose.

La sténotypie parle plutôt d'un IV. Cela a été traduit dans l'avis par un V. Il faut remettre à plat ce que vous avez voté, puisque ce n'est pas clair.

M^me^ KONE, pour la HAS.- Le dossier a été vu le 20 novembre et le projet d'avis a été adopté le 11 décembre. C'était REVOLADE et NPLATE, les deux agonistes du R-TPO dans le purpura thrombopénique.

Nous allons commencer par NPLATE, romiplostim. Il a été examiné une première fois dans le cadre d'une inscription en 2009 et l'avis a été réévalué en 2015, chez l'adulte dans le PTI chronique réfractaire aux autres traitements (par exemple, corticoïdes et immunoglobuline IV), chez les patients splénectomisés ou ayant une contre-indication à la splénectomie. Le produit a obtenu une ASMR II dans cette indication, en 2009. Cette ASMR a été confirmée en 2015.

Ensuite, il a eu en 2017 une extension d'indication chez l'adulte non splénectomisé. La Commission a octroyé une ASMR IV comme REVOLADE pour ces patients.

Récemment, en novembre 2019, nous avons vu NPLATE dans le cadre d'une extension d'indication chez l'enfant. Contrairement à REVOLADE, il n'avait pas encore l'indication chez l'enfant. Son indication dans le PTI était limitée à l'adulte. Dans le cadre de son inscription chez l'enfant, vous avez considéré dans le PTI chronique réfractaire aux autres traitements qu'il apportait une ASMR IV.

Là, nous voyons REVOLADE. Nous l'avons vu pour la première fois en inscription en 2010 et réévaluation en 2015 chez l'adulte, dans le PTI chronique réfractaire aux autres traitements. Le libellé est exactement le même que NPLATE et il a eu une ASMR II comme NPLATE. Puis, il

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

a eu comme NPLATE une extension d'indication chez les patients non splénectomisés, et comme NPLATE, il a eu une ASMR IV.

La différence, c'est qu'en 2017, REVOLADE a eu une AMM chez l'enfant à partir de l'âge d'un an, et la Commission avait octroyé une ASMR III.

L'évaluation actuelle de REVOLADE est due à une reformulation de son indication AMM. Avant, c'était formulé : PTI chronique réfractaire aux autres traitements. Là, c'est formulé aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant en termes de PTI diagnostiqué depuis plus de six mois, réfractaire aux autres traitements. C'est le terme « diagnostiqué depuis plus de six mois » qui change. Dans vos votes, vous avez considéré qu'il apportait une ASMR IV.

Je rappelle les définitions du PTI chronique. Actuellement, la conférence de consensus a défini trois stades du PTI. Le PTI nouvellement diagnostiqué est diagnostiqué depuis moins de 3 ans. Le PTI persistant, c'est entre 3 et 12 mois, et le chronique, c'est à partir de 12 mois.

Le fait de passer du terme chronique à plus de six mois, c'est qu'il a un peu de persistant et beaucoup de chronique. C'est à partir de six mois.

M^me^ GRANDE, pour la HAS.- C'est une précision de ce que nous entendons par chronique. Avant c'était chronique, maintenant c'est plus de six mois, pour faire plus simple.

M^me^ KONE, pour la HAS.- NPLATE n'a pas eu de nouvelle formulation de son AMM. Il n'y avait pas le terme chronique.

Comme l'a dit Mathilde, la sténotypie n'est pas très claire. Nous voulions clarifier que vous aviez bien voté une ASMR IV dans le nouveau libellé « comme NPLATE », mais le souci est que les ASMR ne sont pas rédigées de la même façon et l'indication n'est pas exactement la même. L'AMM n'est pas libellée de la même manière. NPLATE n'a pas : « PTI diagnostiqué depuis plus de six mois ». La différence, c'est chez l'enfant. REVOLADE avait une ASMR III. Quand nous avons vu NPLATE, nous avons mis un IV.

M. Le P^r^ MERCIER.- J'étais rapporteur sur NPLATE. J'avais conseillé une ASMR IV. Il faut avoir le même type de rédaction et conclure au même type d'ASMR. NPLATE, c'est une injection sous-cutanée une fois par semaine alors que REVOLADE, ce sont des comprimés que l'on prend tous les jours. Entre six mois ou un an, cinq pour le même combat. C'est manifestement un traitement de deuxième ligne. Dans les PTI aigus, c'est plutôt plus tard que l'enfant de moins de six mois. Plus nous sommes dans les choses un peu exceptionnelles, plus c'est un peu compliqué, cela se traite par immunoglobuline un peu répétitive. Ce n'est que quand nous sommes dans un PTI chronique, que nous passons à une deuxième ligne de traitement.

Je pense qu'il faut vraiment aligner dans le terme de rédaction, de conclusion et de recommandations, les deux produits, même s'ils sont un peu différents en termes de mode d'action.

Voilà ma recommandation.

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

M. le Dr LENGLINÉ.- Je suis d'accord avec ce qui vient d'être dit. Nous avons un problème technique d'empilement des ASMR liées aux évaluations successives et parallèles des deux médicaments. Mais ils ont la même place dans la stratégie thérapeutique, ils sont utilisés au même stade et proposés aux mêmes patients. Dans la rédaction, il doit être clair qu'ils sont mis au même plan.

En effet, c'est une difficulté récurrente dans les évaluations : toujours préciser quand nous donnons une ASMR par rapport à quoi il y a une amélioration. Est-ce une amélioration dans la stratégie thérapeutique ou par rapport à un autre produit qui a lui-même une ASMR ? Quand on dit ASMR IV par rapport à un produit avec une ASMR III, cela veut dire que cela apporte une amélioration encore mieux qu'une ASMR III. C'est vraiment une gymnastique de l'esprit qui n'est pas simple. Le problème est technique. L'évaluation du médicament a été faite. REVOLADE a une ASMR III chez l'enfant dans le PTI chronique. Sur la posologie de chronique, spécifier que c'est « supérieur à six mois », ce n'est pas un débat très riche. Nous pouvons probablement donner la nouvelle définition sans prendre un grand risque de changer : plus de six mois ou chronique. Le nouveau libellé n'est pas de nature à changer l'idée que nous avons et l'évaluation que nous avons des produits. Maintenant, c'est aligner l'ASMR III chez l'enfant dans le PTI chronique dans REVOLADE et l'ASMR IV dans le PTI chronique de l'enfant de NPLATE. Soit nous disons que c'est une ASMR V par rapport à NPLATE, soit nous disons que c'est... je ne sais pas.

Mme GRANDE, pour la HAS.- C'est assez technique, d'où la difficulté. En général, quand vous les voyez en même temps, « le médicament A comme le médicament B », cela veut dire qu'ils apportent tous les deux la même chose dans la stratégie. C'est quantifié.

L'autre façon de traduire, c'est de dire que le nouveau médicament apporte un V par rapport à ce qui existe déjà, donc cela veut dire qu'il n'apporte rien de plus. En général, vous le faites quand c'est à distance : on voit le médicament A, puis on voit le B cinq ans après et il fait comme A, donc vous dites : c'est V par rapport à A.

Si je comprends bien, cela complexifie. L'AMM qui précise le chronique « en plus de six mois » fait que cela crée des différences en termes d'AMM entre NPLATE et REVOLADE. Cette différence est créée entre 6 et 12 mois, chez l'adulte ou l'enfant.

Ce qui me semble le plus propre, puisque nous avons des demandes du laboratoire, ce serait dans de dire dans la partie commune, c'est-à-dire au-delà de 12 mois dans les PTI, que l'on soit chez l'adulte ou chez l'enfant, REVOLADE comme NPLATE apporte une ASMR de niveau IV. Par contre, dans les parties 6-12 mois, à la fois chez l'adulte ou chez l'enfant, comme il est le seul, il apporte un IV dans la stratégie thérapeutique.

[redacted], **pour la HAS.**- Ces patients étaient déjà évalués dans l'indication d'avant. NPLATE a également l'indication chez les patients à partir de six mois. Ces patients étaient inclus dans les essais cliniques. Ils n'ont pas étudié les patients diagnostiqués, mais ils ont pris quelques patients évalués précédemment par la Commission.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Sur le plan scientifique, tu as raison [redacted], mais nous sommes tenus par l'AMM. Celle de REVOLADE est précise et pas celle de NPLATE. Elle sera peut-être demain.

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

M. le Dr BLONDON.- Pour des raisons un peu techniques, nous allons dégrader une ASMR de III en IV chez l'enfant sans nouvelle data.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Vous avez considéré pour NPLATE, qui avait les mêmes datas que REVOLADE, que l'ASMR était de niveau IV. C'est l'évaluation la plus récente. Vous êtes tenus par une certaine homogénéité de vos décisions. Vous traduisez dans vos discussions le fait que vous considérez que c'est la même chose. Comme NPLATE a un IV et que REVOLADE apporte la même chose que NPLATE...

M. Le Pr MERCIER.- Nous avons deux options : soit remonter NPLATE de IV à III pour l'aligner.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Nous ne le voyons pas.

Mme KONE, pour la HAS.- La phase contradictoire de NPLATE est en cours. Le laboratoire ne conteste pas son ASMR IV. Il y a des observations qui seront soumises la commission.

Mme GRANDE, pour la HAS.- C'est une autre solution : au moment des observations écrites, que vous montiez tout le monde au même niveau. Maintenir une différence entre les deux chez l'enfant ne traduit pas vos discussions et les données cliniques.

Mme DEGOS, Présidente.- Aujourd'hui, nous voyons REVOLADE.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Il faut se prononcer pour REVOLADE. Vous pouvez faire chez l'adulte dans la partie commune à NPLATE, dans les chroniques (plus de 12 mois), et voter une ASMR comme le copain NPLATE.

Dans la partie 6-12 mois, ce serait une ASMR dans la stratégie, dans la mesure où pour l'instant, même si les données sont ce qu'elles sont, NPLATE n'a pas l'AMM.

M. Le Pr MERCIER.- Entre 6 et 12 mois, dans la réalité pratique, c'est pareil.

Mme DEGOS, Présidente.- Mais c'est écrit.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons écrire que la distinction de l'AMM de REVOLADE...

M. le Dr LENGLINÉ.- Nous pouvons marquer que la différence clinique de cette différence est assez faible.

Mme DEGOS, Présidente.- Pour REVOLADE, le texte exact, c'est la colonne de gauche : PTI chronique réfractaire au-delà de 12 mois, REVOLADE comme NPLATE. Ils ont demandé un ASMR IV. Qui est d'accord pour voter IV comme NPLATE dans cette indication adulte et enfant ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 14 voix

Abstention : 1

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

Toujours pour REVOLADE, pour les PTI persistants entre 6 et 12 mois, le laboratoire demande IV, il faut voter IV dans la stratégie. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 13 voix

Abstention : 2

M^me^ GRANDE, pour la HAS.- Nous ajoutons que sur la pertinence d'un PTI chronique entre 6 et 12 mois, il n'y a pas de pertinence clinique de cette définition, mais la CT étant obligée de se prononcer... ou la pertinence clinique est discutable.

M. le D^r^ LENGLINÉ.- Faible.

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