



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 avril 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. REKOVELLE - Examen – Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous passons à REKOVELLE.

Mme MASIA, pour la HAS.- Il n'y a pas de dépôt sur ce dossier.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est une demande de réévaluation à la demande de la commission de la transparence, pour cette spécialité à base de follitropine delta en solution injectable en stylo prérempli. C'est un médicament inscrit en ville et à l'hôpital. L'indication de son AMM est la stimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples chez les femmes qui entreprennent un programme d'assistance médicale à la procréation tel que la FIV.

Cette AMM date de 2016. Dans son avis d'inscription du 5 avril 2016, la commission avait souhaité disposer des données post-AMM demandées par l'EMA concernant le suivi des grossesses, qui comprenaient les avortements et la santé néonatale, donc les données de suivi qui étaient issues des études ESTHER 1 et 2 que la commission avait évaluées. Elle souhaitait une discussion comparant les résultats de REKOVELLE à ceux de GONAL-F.

Pour ce dossier, le laboratoire revendique un maintien des évaluations obtenues en avril 2017, à savoir un SMR important et une ASMR V par rapport à GONAL-F, la follitropine alfa, et pas d'ISP.

Dans son avis initial, la commission avait donc évalué deux études, une étude ESTHER 1 qui avait inclus 1 329 patientes et qui avait démontré la non-infériorité de REKOVELLE par rapport à GONAL-F sur deux cocritères de jugement principaux, à savoir le taux de grossesses évolutives et le taux d'implantations évolutives, avec toutefois une marge de non-infériorité qui était de -8 %, qui correspondait à une perte d'efficacité potentielle de 20 %. La seconde étude, ESTHER 2 qui avait inclus 701 patientes, également randomisée en simple aveugle versus GONAL-F, avait pour objectif d'évaluer l'immunogénicité de ces deux spécialités, et notamment la présence d'anticorps anti-FSH et leur capacité neutralisante.

Là, le laboratoire a fourni les résultats du suivi post-essai de ces deux études qui visait à recueillir les données sur les grossesses obtenues à partir de cycles cryoconservés. Ces résultats ne suggèrent pas de différence entre les deux spécialités. Ces données ont été soumises à l'EMA, qui n'a pas mis en évidence de signal particulier. Il y a eu notamment 341 cycles initiés avec REKOVELLE versus 351 avec GONAL-F. En termes de blastes transférés, il y en avait 328 avec REKOVELLE versus 345 avec GONAL-F. Dans le tableau, vous avez les résultats en termes de grossesse clinique, de grossesse évolutive, de taux de naissances vivantes et de taux de naissances vivantes à 4 semaines, qui ne mettent pas en évidence de différence entre les deux spécialités.

Il y a juste un élément dans le suivi. Il y a eu davantage de malformations congénitales majeures dans le groupe REKOVELLE, à savoir 4 enfants dans ce groupe, versus 2 enfants dans le groupe GONAL-F. Ce risque de malformation congénitale dans le cadre d'une AMP figure au

RCP de ces deux spécialités. Dans le cadre du suivi post-commercialisation de REKOVELLE, il y a un suivi qui est mis en place. Depuis 2017, il y a eu un seul cas, qui n'a pas été considéré comme lié à REKOVELLE.

Je vais laisser la parole à Monsieur Luton.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Sur l'efficacité fonctionnelle, vous avez vu qu'on a le même taux de grossesses. Il n'y a pas de sujet par rapport à cela. Ils ont pris le parti de décrire précisément le taux d'anomalies congénitales qualifiées de majeures dans les deux groupes. En fait, quand on regarde de près, il n'y a pas de différence au sens statistique du terme, à tout qu'on puisse en juger.

D'autre part, quand on regarde les types d'anomalies (trisomie 13, trisomie 21), la plupart des anomalies constatées ne sont pas imputables, sur un plan physiopathologique, au processus de FIV. Si cela avait été des issues comme des rétinoblastomes et autres surcroît, on sait qu'avec la FIV, il y a un peu plus d'anomalies congénitales, mais c'est plus dans le domaine par exemple de Wiedemann-Beckwith ou d'un certain nombre de pathologies tumorales, mais en tout cas pas la trisomie 21 et pas la trisomie 13.

Au regard du constat que la différence n'est pas franchement significative entre les deux, d'une part, et d'autre part du constat que ce qui est rapporté ne paraît pas, sur un plan physiopathologique, fiable au processus de FIV, je pense qu'il n'y a pas de signal négatif à ce sujet.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Tu penses que nous devons donc voter le maintien ?

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Oui.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Y a-t-il des commentaires ou des questions ? Nous passons au vote entre le maintien et le non-maintien.

Mme MASIA, pour la HAS.- Nous passons au vote entre le maintien et le non-maintien des conclusions précédentes, à savoir l'absence d'ISP, le SMR important et l'ASMR V.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme MASIA, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Il y a 19 voix pour le maintien des conclusions précédentes.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous pouvons l'adopter sur table ? Vous êtes d'accord ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, si vous voulez.