



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 28 août 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.

Examen - Extension d'indication - OMNIPAQUE 300 et 350 mg I/ml (iohexol) (CT-20550)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va reprendre. On a une experte que je ne vois pas. Je vous laisserai à 15 heures. Merci à Michel de prendre le relais. Je vous laisserai à 14 heures 55, le temps de switcher. Ce qui colle bien, si on est à l'heure, cela devrait correspondre au changement.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le docteur Balleyguier en situation de conflit d'intérêt.

(Dr Corinne BALLEYGUIER rejoint la séance)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Madame Balleyguier. Merci de nous consacrer un peu de temps pour l'évaluation de deux produits OMNIPAQUE et ULTRAVIST que nous allons voir dans le cadre d'une évaluation de droit commun. Les deux produits nous seront présentés par notre chef de projet. Ensuite, on vous laissera la parole, et il y aura des échanges avec la commission.

Un chef de projet pour la HAS.- Vous allez évaluer aujourd'hui les demandes d'extension d'indication pour deux produits, OMNIPAQUE et ULTRAVIST, qui sont deux produits de contraste à base d'iode en solution injectable. Nous avons décidé une évaluation commune de ces deux produits en raison de leur similarité en termes d'indication évaluée et également potentiellement en termes de problématique qui sera soulevée.

OMNIPAQUE et ULTRAVIST sont deux produits de contraste à base d'iode, injectés en intraveineuse qui ont obtenu une extension d'indication en angiommammographie chez l'adulte, respectivement en juin 2023 et en février 2023. Plus précisément, leur indication est la suivante.

Il s'agit de médicaments à usage diagnostique uniquement, de produit de contraste destiné à être utilisé pour, du côté d'OMNIPAQUE en angiommammographie chez l'adulte, et pour ULTRAVIST dans une indication un peu plus précise. Il s'agit de l'angiommammographie avec rehaussement de contraste chez la femme adulte pour évaluer et détecter les lésions connues ou suspectées du sein, en complément de la mammographie, avec ou sans échographie, ou en alternative à l'IRM lorsque celle-ci est contre-indiquée ou indisponible.

Pour OMNIPAQUE, le laboratoire revendique un SMR important avec une ASMR IV dans la stratégie diagnostique sans ISP. [...]

Très rapidement pour introduire la stratégie de diagnostic. La stratégie de prise en charge, notamment le diagnostic du cancer du sein, est décrite dans plusieurs revues, recommandations, référentiels et rapports d'évaluation technologique de la HAS. On retrouve notamment dans un premier temps le bilan de diagnostic initial qui a pour objectif principal de confirmer toutes suspicions diagnostiques. Il comporte différents examens et notamment d'imagerie que je vais laisser par la suite l'expert détailler lors de sa présentation. Ensuite, le bilan d'extension pré-thérapeutique qui comporte également d'autres examens d'imagerie.

L'ensemble des résultats de ces bilans vont permettre d'adapter ensuite la stratégie thérapeutique.

Avant de vous introduire les données qui ont été déposées pour ces deux dossiers, il faut savoir que l'acte d'angiomammographie, qui est le sujet de l'évaluation d'aujourd'hui, a déjà été évalué par le service d'évaluation des actes de la HAS en 2021 et les objectifs de cette précédente évaluation étaient de comparer les performances diagnostiques de l'angiomammographie à l'IRM mammaire dans certaines indications d'intérêts, également d'évaluer la sécurité liée à l'exposition aux rayonnements ionisants et aux réactions consécutives à l'injection de produits de contraste iodé et d'évaluer l'impact de l'angiomammographie sur la stratégie thérapeutique et l'impact organisationnel.

Cela a conduit à un avis sur l'inscription de cet acte à la CCAM. A l'issue de cette évaluation, basée uniquement sur des données de la littérature et la position de professionnel, la HAS a conclu que l'angiomammographie pourrait présenter un intérêt chez les patients suivants : tout d'abord chez les patients ayant des contre-indications à l'IRM, dans trois cas, trois situations cliniques précises, dans les situations d'impasse diagnostique, lors du bilan d'extension locorégional et lors de l'évaluation tumorale avant et après une chimiothérapie néoadjuvante. L'angiomammographie pourrait présenter un intérêt, cette fois-ci, chez les patients qui ne présentent pas de contre-indications à l'IRM, dans le bilan d'extension locorégional ou avant et après une chimiothérapie néoadjuvante. Voilà pour l'évaluation de la HAS en 2021.

Dans le cadre de cette évaluation, les données qui ont été fournies par les deux laboratoires étaient toutes des publications issues de revues de la littérature réalisées par les laboratoires respectifs, également issues de la bibliographie du rapport d'évaluation d'angiomammographie réalisé par la HAS en 2021, et également des publications qui ont permis d'obtenir leur extension d'éducation au niveau réglementaire.

Au sein du service, c'est ce que vous avez pu voir dans les deux DP, une sélection des études déposées par les laboratoires a été effectuée et les études ayant utilisé OMNIPAQUE et ULTRAVIST comme produits de contraste lors des examens d'angiomammographie ont été identifiées, sélectionnées, puis classées en fonction des mêmes situations cliniques que celles qui ont été explorées et retenues dans le rapport de 2021 de la HAS. Il s'agit des situations d'impasse diagnostique après imagerie conventionnelle non contributive lors du bilan d'extension locorégionale et pour l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.

Cela a conduit à décrire huit études pour OMNIPAQUE [...], que je ne vais pas vous présenter là tout de suite en détail, mais je vais laisser l'expert vous donner lors de sa présentation son analyse des données. Cela permet de donner la parole à notre experte sur ces deux dossiers, il s'agit de la Professeure Balleyguier, radiologue, cheffe de département d'imagerie médicale et du service d'imagerie diagnostique à l'IGR. Professeure, je vous laisse la parole.

M^{me} BALLEYGUIER. - J'ai fait deux présentations distinctes pour chacun des produits qui sont évalués. On commence par OMNIPAQUE. Il fallait répondre à la question sur la pathologie. L'angiomammographie commence à avoir une place de plus en plus importante dans la

stratégie diagnostique du cancer du sein, notamment dans le bilan d'extension. Elle peut être une alternative à l'IRM, comme vous l'avez dit, et du fait de l'autorisation et de la validation par la HAS en novembre 2021, notamment dans les situations de bilan d'extension, avec moins de faux positifs qu'en IRM, notamment des accès éventuellement plus faciles. On sait que le cancer du sein est aujourd'hui le cancer le plus fréquent de la femme. Les derniers chiffres sont 61 214 nouveaux cas par an en France, avec toujours 12 000 décès par an. Même si la mortalité diminue, elle est toujours relativement importante.

Aujourd'hui, il n'y a pas simplement un cancer du sein, mais des cancers du sein. La prise en charge et le traitement à la carte dépend beaucoup de l'extension, de la taille, de la multifocalité, de savoir s'il y a plusieurs lésions dans un sein ou dans l'autre sein, et le bilan ganglionnaire qui est important. C'est pour cela qu'aujourd'hui, de plus en plus, on a recours à l'IRM, notamment dans les indications qui sont validées. Mais l'angiomammographie peut être une alternative, puisqu'on va rechercher avec l'angiomammographie des prises de contraste tumoral qui, en général, sont relativement bien visibles et avec beaucoup moins de clichés à interpréter.

Pour vous donner un exemple, l'angiomammographie, c'est quatre clichés, alors qu'une IRM, aujourd'hui, varie entre 2 000 et 12 000 clichés. En général, c'est donc beaucoup plus simple à analyser et beaucoup plus facile à comprendre pour les médecins correspondants. Le cancer du sein, vous le savez, s'il est localisé, il est plutôt de très bon pronostic, mais évidemment, on peut avoir des cas métastatiques d'emblée, notamment chez des cancers triples négatifs ou des cancers de haut grade. L'angiomammographie a été validée, comme vous l'avez dit, avec les indications de la HAS.

Là, je fais juste un petit aparté. L'indication d'impact diagnostique est plutôt très importante et très intéressante en angiomammographie. Elle n'avait pas forcément été mise en avant en 2021 par vos services, parce qu'il n'y avait pas encore assez de publications. Sachant que depuis 2021, il y a énormément de publications qui sont sorties sur l'angiomammographie. Cela pourrait être intéressant, peut-être, de réévaluer cette question, mais ce n'est pas le sujet.

Dans les stratégies du bilan d'extension, après le dépistage, on fait tout le temps une mammographie, une échographie et l'IRM dans les indications reconnues, c'est-à-dire suspicion de multi-focalités, discordance de taille entre la mammographie et l'angiographie, le grade, aujourd'hui, les cancers lobulaires infiltrants, les cancers que l'on ne voit pas bien en bilan standard. L'angiomammographie peut être une alternative. Forcément, il faut injecter un produit de contraste iodé. Tous les autres produits de contraste iodés sont des comparatifs, et le XENETIX a été autorisé spécifiquement pour l'angiomammographie.

Aujourd'hui, la couverture du besoin médical, c'est pour les patientes qui ont des contre-indications à l'IRM ou aux produits de contraste gadolinés, qui peuvent vraiment avoir un intérêt à l'angiomammographie, ou pour plus de facilité, plus d'accès aussi, moins de délais, notamment avec l'angiomammographie qu'avec l'IRM, et beaucoup moins de faux positifs également en angiomammographie par rapport à l'IRM.

Sur OMNIPAQUE, je n'ai pas détaillé toutes les études, parce que j'avais compris que vous l'aviez déjà fait. Là, c'était juste pour faire un point sur les données qui ont été fournies dans les dossiers, en pratique. Ce sont souvent des études rétrospectives ou des études observationnelles, c'est logique dans l'angiomammographie, parce qu'il n'y a pas de grandes études de dépistage en angiomammographie, puisque ce n'est pas un examen de dépistage, c'est un examen de diagnostic, et qui est relativement récent. C'est ce qu'on peut critiquer.

Après, ils ont mis en évidence une méta-analyse, notamment pour mettre en évidence les effets secondaires des produits de contraste, qui montre qu'il n'y a pas forcément plus d'effets secondaires avec OMNIPAQUE par rapport à d'autres produits. Les comparateurs choisis sont pertinents, mais c'est vrai qu'on n'a pas d'études qui comparent tous les produits de contraste iodés. Ces études n'existent pas, parce qu'on ne peut pas faire des enjeux avec plein de produits de contraste iodés, ou c'est vraiment une étude spécifique. Globalement, toutes les études mettent en évidence que l'angiomammographie, quand elle est faite dans de bonnes conditions, a des performances relativement comparables avec l'IRM, un peu moins sensibles dans certaines indications, et beaucoup moins de faux positifs, ce qui fait que le rapport bénéfice/risque, spécificité/sensibilité, c'est parfois plutôt en faveur de l'angiomammographie.

J'ai listé les avantages qu'on peut dire et les limites de OMNIPAQUE. OMNIPAQUE est un produit qui est un des plus anciens, il a une bonne tolérance et un bon recul. Il y a deux concentrations, on peut utiliser les deux en angio avec la même dose, 1,5 millilitre par kilo, relativement peu d'effets indésirables sévères. Évidemment, il y a, comme tous les produits de contraste iodés, des risques d'hypersensibilité graves, c'est forcément possible. Il n'y a pas forcément de supériorité démontrée par rapport à OMNIPAQUE, par rapport à d'autres produits de contraste, comme le XENETIX, mais sous la réserve qu'il n'y a pas vraiment d'études faites dans les mêmes situations de comparaison des produits.

Sur les comparaisons avec les autres produits de contraste, on est à peu près dans les mêmes taux, c'est standard, avec une performance équivalente, et un peu plus d'études qui ont utilisé OMNIPAQUE en angiomammographie, puisqu'il y a un peu plus de recul. En gros, ce produit semble utilisable, comme les autres en angiomammographie, comme le XENETIX par exemple. Le fait de pouvoir avoir plusieurs produits de contraste disponibles dans cette indication peut élargir le choix pour les radiologues qui utilisent ces produits, et pour les femmes qui pourraient avoir des hypersensibilités à tels produits et non pas à OMNIPAQUE, ce qui permet d'élargir le champ. Il n'y a pas plus d'effets secondaires ou de problématiques à l'utiliser.

Sur les examens actuels, on a mis en place un registre pour l'angiomammographie, donc on va avoir un panel de ce qui se fait en France. Sachant qu'on estime environ 11 000 examens par an en France, ce n'est pas non plus un nombre très important d'examen. En sachant que c'est soumis au fait que les radiologues doivent être équipés avec l'angiomammographie dans leur centre, si les radiologues s'équipent avec ces appareils, on pourra estimer qu'ils en feront plus. Mais comme aujourd'hui il y a d'autres possibilités, comme l'IRM avec de meilleurs remboursements, cela freine parfois l'utilisation de l'angio par les radiologues. Cela reste tout de même des examens qui ne seront pas extrêmement importants, je pense, dans les cinq prochaines années.

[...]

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup. C'est clair. On a quelques questions dans la salle. Patrick Niaudet.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Merci pour votre présentation. J'ai une question concernant l'utilité de l'angiomammographie pour la surveillance et l'évaluation de la réponse au traitement, en particulier à la chimiothérapie, avant une éventuelle chirurgie. L'angiomammographie a-t-elle une indication là où l'IRM est-elle beaucoup plus sensible ?

M^{me} BALLEYGUIER.- Oui, c'est une bonne remarque. On peut utiliser tout à fait les deux. Globalement, ce qui nous intéresse le plus dans l'évaluation de la réponse, c'est la modification de taille et notamment juste avant la chirurgie. Aujourd'hui, on ne fait même plus d'IRM précoce ou d'IRM intermédiaire, notamment si on voit que la réponse clinique a l'air plutôt favorable. Globalement, pour l'évaluation de taille, on fait les deux et globalement, on se rend compte qu'il n'y a pas tellement de différence de pertinence, sachant que c'est beaucoup plus simple et souvent plus facile de faire une angio par rapport à une IRM. Pour ces questions, la plupart du temps, on est complètement comparable.

En sachant qu'on peut avoir plus d'informations avec l'IRM, puisqu'on ne fait pas que des séquences injectées en IRM, on va évaluer l'œdème par exemple ou la cellularité, mais globalement, ce n'est plus pour des questions de recherche. En pratique, on ne s'intéresse qu'à l'extension dans les diamètres et les variations de taille. Pour cela, l'angio est tout à fait pertinente et souvent plus facile à réaliser au niveau des rendez-vous.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Serge Kouzan.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'avais deux ou trois questions. La première, vous avez parlé du fait que c'était plus spécifique que l'IRM. Avez-vous un ordre de grandeur de ces différences de spécificité ?

M^{me} BALLEYGUIER.- Globalement, en IRM, les faux positifs sont variables en fonction des différentes publications, mais on peut faire jusqu'à assez facilement 30 % de faux positifs. D'avoir des prises de contraste qui finalement ne correspondent à rien ou à du tissu bénin, alors qu'en angio, du fait peut-être d'une moindre sensibilité de l'iode par rapport au gadolinium, en gros toutes ces petites prises de contraste glandulaires, on peut ne pas les voir. Parfois, c'est bien de ne pas voir. Ce qui fait que globalement, il y a 20 à 30 % de différences en termes de spécificité. C'est donc un peu moins sensible, mais on va gagner en spécificité.

Il y a tout de même des choses à savoir. Sur les petits intra-canalaires, par exemple, ou les tous petits lobulaires de bas grade, on peut être plus performant en IRM qu'en angio. Sinon, globalement, en termes de sensibilité, ce sera équivalent et avec moins de faux positifs.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Y a-t-il une différence de tolérance entre l'IRM et l'angiomammographie ?

M^{me} BALLEYGUIER.- Oui, c'est aussi une bonne remarque. Il y a notamment une étude hollandaise qui a évalué la satisfaction des patientes, notamment celles qui avaient eu les deux examens. Globalement, l'angio est mieux toléré que l'IRM, même s'il y a une compression en angio, puisque c'est comme une mammographie finalement, mais c'est beaucoup plus rapide. Une angiommammographie, en gros, ça dure le temps d'une mammographie, donc dix minutes. Il y a l'injection en plus qui dure deux minutes et la perfusion, mais pendant ce temps, le manipulateur est avec la patiente, elle est rassurée. Dans l'IRM, cela dure au moins trente minutes, allongée sur le ventre, dans un environnement un peu bruyant, dans le tunnel de l'IRM qui n'est pas forcément ce que les gens préfèrent le plus. Globalement, l'IRM n'est pas forcément bien appréciée par les patients. L'angiommammographie est plutôt vécue comme une mammographie, donc plus simple.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'avais une dernière question. Vous faites-vous aider par des interprétations automatiques, genre intelligence artificielle, etc. ?

M^{me} BALLEYGUIER.- En angio, cela n'existe pas vraiment. Il y a des études de recherche qui essaient soit de maximiser les prises de contraste ou d'aider à les identifier, mais c'est vraiment de la recherche, ça n'existe pas au quotidien. En IRM, il y a assez peu d'outils commerciaux en IA de détection. C'est dommage d'ailleurs parce que cela serait utile, mais cela viendra. Sur ces deux techniques, non. Après, on a en IRM des logiciels de post-traitement qui vont nous faire facilement des reconstructions 3D, des reconstructions vasculaires, etc. Ce n'est pas vraiment de l'IA.

Par contre, en mammographie de diagnostic, en dépistage, de plus en plus de radiologues vont s'équiper avec des logiciels qui vont aider à détecter les masses ou les microcalcifications en plus. Ça bouge beaucoup dans ce domaine mais ce n'est pas encore parfait. Il y a des IA qui vont nous loupier des cancers de quatre centimètres facilement. Mais spécifiquement en angio et en IRM, aujourd'hui, on n'utilise pas.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Dans ce cas, Madame, on vous remercie beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci et bonne fin de journée. Merci à vous.

(Dr Cochat BALLEYGUIER quitte la séance)

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Avez-vous d'autres commentaires ? En bureau, je ne vous cache pas qu'on a rediscuté l'opportunité d'évaluer ces dossiers en CT, tous les produits diagnostiques. Pour l'instant, la CDIAG, la commission diagnostique, n'est pas habilitée à être réglementairement autonome. Beaucoup de produits passent et passeront encore par la CT, mais à terme, on pense que la CDIAG prendra en charge la totalité de ces évaluations. Pour ce dossier, je ne sais pas si, le chef de projet avait des choses à rajouter avant le vote ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non. On avait discuté potentiellement par rapport aux différences d'indications de l'AMM, potentiellement une restriction uniquement aux situations d'intérêts qui avaient été conclues lors de l'évaluation en 2021 par la HAS.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est ce que j'allais dire. Tu peux les rappeler ? Le bureau se proposait de mettre en SMR important et une ASMR V dans la strate, mais uniquement en réponse à ce que vient d'afficher le chef de projet. Cela veut dire qu'il faudra faire un SMRI en miroir pour les situations où, a priori, ce n'est pas indiqué. Hugues.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Qu'est-ce qui pourrait justifier la différence d'ASMR entre les deux produits, parce qu'ils paraissent être très équivalents ?

M. le Pr COCHAT, Président.- A mon avis, pas. C'est vrai que la demande des laboratoires est différente, mais on a considéré la même évaluation pour les deux produits. Dans la mesure où on n'a pas retenu suffisamment de différences démontrées entre les deux produits. C'est d'ailleurs ce que j'ai cru comprendre aussi de l'experte.

S'il n'y a pas d'autres questions, on peut passer au vote.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On fait un vote groupé ou on vote pour chacun.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je propose qu'on fasse un vote groupé. Auparavant, quelqu'un s'oppose-t-il au vote groupé et à ce qu'on vote séparément OMNIPAQUE et ULTRAVIST ? Si personne ne s'oppose, je suis favorable à un vote groupé. On vote pour les deux produits, effectivement.

Je réfléchis, excusez-moi, je me demande tout de même s'il ne faut pas faire deux votes. J'en suis désolé, mais dans la mesure où les revendications des laboratoires étaient différentes, je pense qu'il faut faire deux votes. Thierry, qu'en penses-tu ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Le mieux, c'est de faire deux votes séparés, comme on a deux revendications différentes.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, il y aurait une même demande, ce serait différent. Mais là, comme il y a deux demandes différentes, on va les voter séparément. On va commencer par OMNIPAQUE.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIA, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Pour l'ISP, j'ai 19 voix contre, 1 abstention. SMR important, à 19 voix, 1 abstention. ASMR de niveau V, 19 voix, 1 abstention. SMR, insuffisant miroir, 19 voix et 1 abstention.

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela marche. OK, on refait un tour pour ULTRAVIST.

[...]

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Je suis désolé pour ce deuxième tour, mais réglementairement, cela me paraissait préférable.