



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 25 septembre 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 - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription - OZURDEX (dexaméthasone) - (CT-19929)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à OZURDEX qui va nous être présenté par notre cheffe de projet avec un expert, qui n'est pas présent, si je ne me trompe pas, et pour lequel il y a un rapport écrit.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Tout à fait. Bonjour à tous. La commission doit évaluer aujourd'hui l'implant intravitréen de dexaméthasone, OZURDEX dans le traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse. Ce produit est actuellement remboursé en ville et à l'hôpital, son périmètre de remboursement est celui de l'indication de l'AMM.

Pour cette réévaluation, le laboratoire demande le maintien des conclusions précédentes de l'avis du 19 septembre 2012, soit un SMR important dans l'indication de l'AMM et pas d'ISP, une ASMR III dans la prise en charge et une place dans la stratégie thérapeutique en traitement de première intention dans la prise en charge des patients adultes atteints d'une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse.

Lors de ce premier examen, la Commission avait assorti ses conclusions d'une demande d'étude post-inscription qui avait pour objectif de définir les caractéristiques des patients traités par OZURDEX, les caractéristiques des médecins prescripteurs, les modalités de prise en charge de ces patients, les effets indésirables et l'évolution de l'acuité visuelle et de la qualité de vie.

Lors du précédent examen, le laboratoire avait fourni une étude HURON, de phase III, de supériorité, randomisée en double aveugle, versus des injections simulées, étude réalisée dans une population de 229 patients. Ces patients avaient une uvéite postérieure liée à une uvéite intermédiaire non infectieuse, avec un score de flou vitréen supérieur ou égale à 1,5 sur un score de 0 à 4, une meilleure acuité visuelle corrigée entre 10 et 15 lettres ETDSRS, et à l'inclusion, les patients avaient déjà eu des traitements corticoïdes locaux AINS, immunosuppresseurs et corticoïdes oraux à dose stable.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients avec un gain supérieur ou égal à 15 lettres à S8. Je vous ai mis les résultats pour la dose qui a été finalement retenue pour l'AMM de 700 microgrammes, soit 42,9 % versus 6,6 %, avec un petit p significatif.

Pour répondre à la demande de la commission, le laboratoire a mis en place une étude post-inscription LOUVRE 2, étude observationnelle française, prospective non comparative, qui a démarré en janvier 2017, mais qui s'est arrêtée prématurément en 2018, avec une censure des données au 4 octobre 2018 en raison du rappel de lots, dû à la présence de particules de silicone dans un échantillon.

L'objectif d'inclusion était de 400 patients estimés à partir des données de l'étude HURON.

On a le même critère de l'étude HURON, avec un gain de MAVC supérieur ou égal à 15 lettres à deux mois par rapport à l'inclusion. En critère de jugement secondaire, on a des données descriptives sur les caractéristiques des investigateurs, des patients, de la maladie, des modalités de traitement, et des données sur le suivi de l'efficacité sur l'acuité visuelle à M6, M18, sur la qualité de vie et la tolérance.

Les données ont été censurées au 4 octobre 2018. A cette date, 241 patients avaient pu être sélectionnés, atteints d'uvéite postérieure non infectieuse. Parmi ces patients, au bout de l'inclusion, une décision de traitement par OZURDEX a été faite pour 97 patients. Parmi ces patients, 91 ont effectué la visite à M2, 76 à la M6 et seulement 12 patients à M18. Etant donné l'arrêt prématuré de l'étude, peu de patients avaient réalisé le suivi de 18 mois.

Concernant les caractéristiques des patients, l'étiologie était principalement idiopathique pour 36,7 % des patients. Ensuite venait la sarcoïdose pour 12,9 % des patients et 4,2 % des patients avaient des formes graves de maladies de Birdshot et de maladies de Behçet. Les patients avaient une ancienneté importante de la maladie de 68 ans en moyenne. Seulement 20 % des patients étaient naïfs de tout traitement, 35 % avaient déjà été traités par OZURDEX, et 45 % étaient naïfs d'OZURDEX, mais avaient pu recevoir d'autres traitements. Pour ceux qui étaient traités par OZURDEX, ils avaient reçu en moyenne 7,5 injections. L'acuité visuelle moyenne était d'environ 64 lettres et le score de flou vitréen était de 0,5, soit à l'état de trace. L'épaisseur moyenne de la rétine était de 370,4 micromètres et 54,5 % avaient un œdème maculaire associé.

Concernant les modalités de prise en charge, 97 patients sur les 245 sélectionnés ont effectivement été traités par OZURDEX à l'inclusion. Pour les autres patients non traités, au nombre de 144, les principales raisons de non-traitement étaient le choix d'une autre thérapeutique pour environ la moitié des patients, une absence de nécessité d'injecter du fait de l'absence de récurrence ou d'œdème, ou en cas de patients stabilisés, 29,9 %, et la non-éligibilité à un traitement par OZURDEX, 9,7 %, avec dans la majorité des cas une acuité visuelle trop importante.

Concernant le suivi, la durée moyenne de suivi était d'environ 15 mois. Peu de patients ont atteint les 18 mois étant donné l'arrêt prématuré de l'étude. Les patients avaient eu en moyenne 5,3 visites, environ 64 % avaient des traitements concomitants et 55,7 % ont été retraités par OZURDEX au moins une fois. En moyenne, il y avait une injection. La raison était la baisse d'acuité visuelle malgré une réponse au traitement initial pour environ 41 % des patients, une absence d'amélioration de l'acuité visuelle pour environ 12 %, et d'autres raisons pour la majorité, 47,3 % avec une récurrence de l'œdème dans la majorité des cas.

Concernant les critères d'efficacité, la variation moyenne de l'acuité visuelle par rapport à l'inclusion était de +6,2 lettres à M2. On dépasse légèrement le seuil minimal de pertinence clinique. A M6, on a 4,3 lettres. A M18, les résultats sont peu exploitables. Pour le critère de jugement principal de pourcentage de répondeur avec une amélioration d'au moins 15 lettres, on a 20,5 % à M2 et à peu près pareil, 19,4 % à M6. Pour les critères anatomiques, l'évolution de l'épaisseur moyenne de la rétine par rapport à l'inclusion a été importante, de -133,6 micromètres à M2, légèrement plus faible à M6. La variation du score de flou vitréen

était de -0,019 à M2 et -0,18 à M6. Cette variation est faible, mais il faut se rappeler qu'à l'inclusion, on n'était qu'à un score de 0,5, donc à l'état de trace.

Pour la qualité de vie, on a une amélioration de +4,3 points sur le score NEI-VFQ25. Ce score s'étale de 0 à 100 avec une meilleure acuité visuelle à 100. On va dans le sens d'une amélioration, mais pour cette échelle, on n'a pas de valeur de seuil minimal cliniquement pertinent.

Pour les données de tolérance dans l'étude LOUVRE 2, on a des données pour la population traitée par OZURDEX uniquement pour la pression intraoculaire. On a observé une augmentation de la PIO supérieure égale à 10 millimètres de mercure chez 16,7 % des patients à M2. Ces patients avaient une PIO supérieure à 25 millimètres de mercure dans 14,8 % des cas. Cette élévation était transitoire puisque ces valeurs sont tombées à 5,7 % à M6 et 5,6 % en ce qui concerne ceux qui avaient une PIO supérieure à 25 millimètres de mercure. Selon le RCP, les EI les plus fréquents sont une augmentation de la PIO, une cataracte caractéristique de l'administration des corticoïdes intraoculaires et une hémorragie conjonctivale.

Concernant le PGR, les risques importants identifiés sont une augmentation de la PIO, une endophtalmie, un mauvais placement de l'implant, une rétinite secondaire à la réactivation d'infection virale latente ou autre infection ophthalmique et pas de risques importants potentiels.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au docteur Yann Maucourant, ophtalmologue au CHU de Rennes. Il n'a malheureusement pas pu être là aujourd'hui, donc il nous a fourni un rapport écrit qui vous a été envoyé. Je reprends les principaux éléments de son rapport en ce qui concerne l'apport du médicament, ses inconvénients et sa conclusion.

OZURDEX est une alternative ou un complément des traitements systémiques qui sont parfois nécessaires. Il est efficace en particulier sur l'œdème maculaire sans aucun effet indésirable systémique. Il permet de limiter les complications de la corticothérapie générale prolongée. Il a un intérêt particulier chez les patients inobservants, un intérêt en cas de contre-indication permanente ou temporaire aux traitements immunosuppresseurs généraux, en cas d'infection et grossesse en particulier. Il a un intérêt encore plus grand pour les uvéites unilatérales. La prise en charge avec OZURDEX ne nécessite pas la collaboration d'un interniste, contrairement aux thérapies systémiques.

Ses inconvénients concernent les effets indésirables avec l'augmentation de la PIO, mais elle est transitoire et contrôlable, les risques classiques liés à la procédure d'injection et la cataracte fréquente avec les corticoïdes.

En bilan, il est très positif, en particulier pour les uvéites unilatérales, surtout en cas d'œdème maculaire, et c'est une alternative ou un complément des traitements généraux.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Comme la cheffe de projet l'a dit, l'évaluation qui avait été faite en 2012 avait donné un SMR important dans l'indication de l'AMM, une ASMR III et pas d'IDSP. On a un maintien, surtout vous avez vu des résultats dans le temps à M18, même

s'il n'y a pas beaucoup de patients, par les critères. Personnellement, je suis un peu déçu par la quantité d'effets fonctionnels. Il y a une amélioration qui est la même que celle qui avait été évaluée en 2012, donc je n'ai pas d'état d'âme vis-à-vis de cela. Les données morphologiques sont intéressantes sur le plan de la mesure de l'œdème, mais la quantité d'effets, malgré tout, n'est tout de même pas extraordinaire. Bref, Elisabeth.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Je voulais insister sur le fait que précisément cela empêche tout de même une prescription. Je voulais savoir le nombre de patients pour lesquels on avait pu diminuer drastiquement l'immunosuppression systémique, voire la corticothérapie systémique, mais je crois qu'on ne l'a pas. Ce sera intéressant d'en avoir, parce que c'est un intérêt réel pour le coup.

Une cheffe de projet pour la HAS.- 63 % des patients ont eu un co-traitement.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Oui, mais on ne sait pas si l'implantation du dispositif d'OZURDEX a permis de diminuer plus rapidement les traitements systémiques, en particulier la corticothérapie systémique. De ce point de vue, il me semble que l'expert insiste pas mal sur ce côté, le fait que ce soit vraiment une corticothérapie ciblée, sans effets systémiques, et que dans certains cas, cela permet d'empêcher la prescription de corticothérapie par voie générale. Sur des longues durées, je trouve que c'est tout de même un vrai avantage du produit.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On n'a pas de véritables données sur l'épargne cortisonique ou sur les immunosuppresseurs. C'est vrai que la réflexion de l'expert porte plutôt sur sa pratique courante.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT. Il y a tout de même des uvéites postérieures qui ne sont pas associées à des maladies systémiques de l'interniste, donc les ophtalmologues les prennent en charge tout seuls. C'est vrai que pour ces patients, c'est ce que voit l'expert visiblement aussi, c'est intéressant d'avoir une corticothérapie locale plutôt que de subir une corticothérapie générale pour un problème strictement ophtalmique. C'est tout de même très intéressant de ce point de vue.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'était juste que je m'étonnais qu'on voie maintenant une demande réévaluation pour une étude qui s'est terminée il y a six ans.

Une cheffe de projet pour la HAS. Comme c'est un dossier de réévaluation, il n'est pas prioritaire. On a reçu ce dossier il y a un certain temps, mais on a dû le reporter plusieurs fois pour laisser la priorité aux urgences de la Commission.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je partage ton avis sur la quantité d'effets. Elle paraît tout de même assez modeste. Par rapport à l'économie et à l'épargne cortisonique, certes, il y en a certains qui sont des uvéites qui sont isolées, mais la majorité s'inscrivait dans une

pathologie de système pour laquelle les immunosuppresseurs et les corticoïdes sont importants, mais pour le reste de la pathologie, donc on comprend qu'on ne puisse pas le mesurer. Ensuite, la dernière question, c'est pourquoi en 2012 la CT avait souhaité cet EPI à partir du moment où il y avait un essai qui valait ce qu'il valait, mais qui apportait tout de même des réponses notamment sur la sécurité ou vous vouliez des renseignements sur l'efficacité ? Juste pour terminer, je trouve que ASMR III, c'est tout de même largement trop payé.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Pour la première question, dans l'étude, la cause idiopathique était la principale. Ensuite, à l'époque, on était sur le début des médicaments qui sont arrivés avec des modalités d'injection intravitréennes, donc la commission avait été prudente sur ces médicaments et avait demandé de façon systématique des EPI, que ce soit pour les anti-VEGF ou les implants intravitréens d'OZURDEX et ILUVEN. Peut-être que la commission aujourd'hui ne ferait pas une telle demande, mais c'est vrai qu'à l'époque, cela avait été demandé systématiquement pour tous ces médicaments et dans toutes leurs indications. OZURDEX, c'est la dernière indication que l'on voit en réévaluation. La commission a déjà revu l'OMD et les occlusions veineuses rétinienne.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Francis.

M. Le Pr BONNET, membre de la CT.- Je ne sais pas si quelqu'un pourra me répondre, mais je me posais la question de savoir quelles étaient les conséquences d'une augmentation même transitoire de la pression intraoculaire. Finalement, était-ce vraiment un effet secondaire indésirable avec des conséquences ou simplement un phénomène transitoire sans effet ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- La pression intraoculaire, si elle se prolonge, c'est comme dans le cas du glaucome, il y a toujours un risque pour le nerf optique, il faut être vigilant et traité.

M. Le Pr BONNET, membre de la CT.- Elle est transitoire liée à l'injection, mais y a-t-il eu des problèmes en rapport avec cela ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, c'est surtout transitoire, parce que peut-être que c'est lié à l'injection au départ, mais il y a aussi le fait que les patients sont pris en charge, sont traités par un anti-glaucomeux, donc cela fait baisser la PIO rapidement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai que je rejoins un peu l'interrogation de Francis. L'observe-t-on pas la même chose avec toute injection de ce type ? C'est logique. On augmente mathématiquement la pression, mais transitoirement, si le système de drainage est respecté et il n'a pas de raison de ne pas l'être là-dedans, encore que si dans le cadre de l'uvéite, il peut être un peu altéré, effectivement. Je ne sais pas si tu as des données là-dessus.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est un effet propre des corticoïdes. Ce n'est pas simplement le fait d'injecter, c'est l'effet propre des corticoïdes intraoculaires.

M. Le Pr BONNET, membre de la CT.- Donc, les conséquences ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il n'y a pas que intraoculaires d'ailleurs, parce qu'on voit des glaucomes avec la corticothérapie systémique.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Les conséquences c'est qu'en prophylactique, soit médicamenteux sous forme de goutte en topique, soit on est obligé de réaliser une petite intervention de trabéculéctomie de façon à ce qu'il y ait un écoulement plus facile. Ce sont des choses qui sont hyper connues, en particulier avec les corticoïdes intravitréens et dans le pôle postérieur. Je crois que c'est un tiers des patients qui présentent une hypertension consécutive. En général, cela se prévient. Cela se surveille d'abord, évidemment, et ensuite, on le prévient.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Dans l'étude, on avait 16 % de patients.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- C'est un tiers. En général, avec les injections intraoculaires de corticoïdes, je ne parle pas de ce dispositif, on retrouve en général un tiers d'augmentation au-delà de, je ne sais plus combien de millimètres de mercure. C'est assez courant, c'est bien connu et cela peut se prévenir.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Merci.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je voulais faire un commentaire peut-être par rapport à l'efficacité faible dans cette étude comparée à l'étude HURON. Là, dans l'étude, on voit que les patients ont un long historique de leur maladie avec des traitements par OZURDEX déjà nombreux, puisqu'en moyenne, ils avaient eu 15 injections auparavant d'OZURDEX. On n'est pas sur des patients tous neufs qui auront peut-être une réponse plus importante.

M. Le Pr COCHAT, Président. Oui, tout à fait. Michel, je suis désolé, on est en retard.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Un petit mot sur l'évaluation tout de même. Je ne voulais pas prendre la parole, mais la question est finalement, sauf de punir le fait que l'EPI n'a pas été bien faite, avons-nous des éléments aujourd'hui pour changer l'évaluation qui avait été faite par nos collègues en 2012, dans laquelle ils avaient considéré qu'effectivement, l'étude qui était la première étude, justifiait une ASMR III ? Je ne crois pas que sur les données que nous avons aujourd'hui, cette étude n'apporte pas d'éléments déterminants en quelque environnement que ce soit. Il me semble que c'est difficile de dire qu'on peut aujourd'hui décider que sur cette étude, on change l'évaluation qu'avaient faite nos collègues en 2012, mais c'est ouvert.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi. J'allais le dire d'ailleurs en passant au vote, parce que finalement, on n'a effectivement pas d'éléments pour modifier l'évaluation qui avait été faite, et ce serait finalement une remise en question de l'évaluation de l'époque et ce n'est pas le but de l'examen d'aujourd'hui. Ce sont deux choses différentes. On n'a pas réévalué ce qui avait été fait à l'époque. En tout cas, je ne trouve pas, donc je te rejoins Michel.

Le bureau, en dépit des réserves que j'ai moi-même citées de quantité d'effets, était malgré tout en faveur du maintien des conclusions de la commission précédente, c'est-à-dire important, III et pas d'ISP, mais on va voter maintien, pas maintien et on verra.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 20 voix pour le maintien et 1 voix contre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, donc maintien. La cheffe de projet voulait parler ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, je voulais vous demander si vous acceptez le principe d'une adoption sur table.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, pas d'opposition de ma part. S'il n'y en a pas, c'est bon.

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