

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 octobre 2016

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. EXELON – Audition

M. LE PRÉSIDENT.- Comme nous en avons deux aujourd'hui et une la prochaine fois, nous discutons, mais nous ne voterons pas. Nous voterons quand nous aurons entendu les trois.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Pour EBIXA et EXELON, je demande à M. Mercier, M. Rostoker et M^{me} Tournier de bien vouloir sortir. Merci.

(Entrée des représentants de Novartis Pharma SAS)

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons vous entendre. Tout d'abord, [REDACTED] va faire la synthèse des travaux de la Commission.

[REDACTED] **pour la HAS.-** La Commission a réévalué les médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer et a rendu un premier avis en juillet. Elle a conclu à un SMR insuffisant.

Dans le cas d'EXELON (rivastigmine) dont l'audition se déroule maintenant, pour rappel bref, en termes de données nouvelles, nous pouvions signaler une méta-analyse de la Cochrane de 2015 qui concluait à une quantité d'effet faible de pertinence clinique incertaine, une qualité des données modérées en raison d'un risque de biais liés aux arrêts de traitement. D'autres méta-analyses étaient disponibles et aboutissaient bien en fait à des conclusions similaires.

Sur la tolérance, en plus des effets indésirables déjà décrits, nous notons la confirmation et l'accentuation de l'information en rapport avec des réactions cutanées liées à l'utilisation des dispositifs transdermiques. Des études observationnelles ont confirmé un certain nombre d'effets indésirables en vie réelle. Des mises en garde nouvelles renforcent l'information, notamment sur le risque de torsade de pointe, sur les populations à risque, parmi lesquels les insuffisants rénaux hépatiques et les sujets de faible poids. L'insuffisance rénale aiguë et la déshydratation font partie des complications des surdosages ou de symptômes gastro-intestinaux. Cela apparaît clairement dans le RCP. Puis il y a des risques importants identifiés dans le plan de gestion de risque. Je ne vais pas les énumérer, mais il y a des troubles hépatiques, des syncopes, des convulsions, des réactions cutanées sévères bulleuses, par exemple des pancréatites.

Des risques particuliers avec ce médicament font l'objet d'une vigilance. Le laboratoire a présenté l'activité de pharmacovigilance sur ce point : infarctus du myocarde, arythmies cardiaques, des infections pulmonaires (qui ne sont pas mentionnées dans le RCP), des erreurs médicamenteuses et un mésusage potentiel du patch transdermique qui avait déjà été constaté et avait conduit les autorités d'enregistrement au niveau européen à demander une étude observationnelle d'utilisation (demandée par la commission européenne) et une check-list pour optimiser la documentation des cas multiples par les patients a été mise en place ainsi que des mesures de minimisation des risques.

Enfin, nous avons des données nouvelles sur les risques propres non pas spécifiquement à la rivastigmine mais aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, des données récentes. On peut citer les données d'un centre de pharmacovigilance français (Limoges) et une étude de Kröger de 2015.

Nous avons également des éléments nouveaux sur l'extrapolation des résultats. Des études récentes confirment que la transposabilité n'est pas assurée. À croiser avec le bulletin épidémiologique de septembre 2016, récent, sur l'épidémiologie de la maladie d'Alzheimer. Il aboutit à la conclusion que chez les patients de plus de 85 ans qui concerneraient, d'après les explications françaises, au moins 15 % des patients, les données ne sont pas fiables et probablement sous-estimées.

Enfin, lors des réévaluations de 2007 et 2011, plusieurs questions avaient été soulevées : l'existence et la définition de patients répondeurs, des données au long cours d'efficacité, des données sur les critères de santé publique, des données démontrant des effets assimilables pour les patients. En dehors des effets mis en évidence dans les essais randomisés, il n'y a pas de données nouvelles sur ces éléments.

Enfin, le SMR comprend un critère qui est celui de l'intérêt de santé publique. En juillet, la Commission a conclu que l'on ne pouvait pas exclure un intérêt de santé publique négatif par exemple chez les patients de plus de 85 ans ayant des comorbidités. Nous n'avons aucune information d'efficacité dans cette classe d'âge, en tout cas sur la base d'essai randomisé solide.

La question de l'intérêt de santé publique plus généralement peut se poser. On peut faire le pari d'exposer les patients dans l'espoir d'une efficacité modeste chez quelques-uns d'entre eux, mais ce point reste discutable. Le risque latrogénique doit être pris en compte, compte tenu de la population cible concernée, population âgée, polymédiquée et fragile, donc à risque de développer des effets indésirables de nature à altérer leur morbidité, leur qualité de vie et leur espérance de vie.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous avez la parole.

M^{me} MENKE.- Monsieur le Président, mesdames, messieurs, je suis Emmanuelle Mencke, directrice de l'accès au marché pour Novartis Pharma. Je suis accompagnée du Docteur Jean-Jacques Père, neurologue au sein de Novartis, et de M^{me} Hélène Amieva, neuropsychologue de Bordeaux.

Merci d'avoir accepté de nous recevoir ce matin. Dans son avis du 6 juillet dernier, la Commission recommande un SMR insuffisant pour EXELON pour les deux indications, que ce soit la maladie d'Alzheimer ou la démence liée à la maladie de Parkinson.

Nous sommes étonnés de cet avis et nous sommes venus en audition pour proposer nos contre-arguments. Le Docteur Jean-Jacques Père parlera de la pertinence clinique et du profil de tolérance. M^{me} Amieva parlera des alternatives thérapeutiques non médicamenteuses.

Avant de leur passer la parole, je voulais dire que nous ne sommes pas venus pour défendre un chiffre d'affaires. EXELON est générique depuis de nombreuses années. Mais nous sommes venus parce que nous croyons à l'utilité de nos médicaments pour la prise en charge de ces patients, bien sûr pour l'Alzheimer mais aussi pour la démence dans la maladie de Parkinson.

M. PERE.- Votre évaluation de l'efficacité était essentiellement basée sur les méta-analyses les plus récentes que vous avez considérées comme négatives. Pendant cette interprétation ne paraît pas totalement fidèle à leurs conclusions, puisque, quelles que soient les réserves faites par rapport à la valeur des méta-analyses, elles vont dans le sens d'une amélioration des fonctions cognitives et des activités de la vie quotidienne, c'est-à-dire de l'autonomie des patients. L'effet a été considéré globalement comme faible à modeste, mais ceci reconnaît des réponses beaucoup plus importantes chez des patients, ceux qui ont une forme que l'on appelle la cohorte de Lévis. La prise en charge de ces patients va poser un problème si ces médicaments ne sont plus disponibles ou en tout cas plus remboursés.

Par ailleurs, vous n'avez pas évalué la seconde indication, que la rivastigmine est la seule à avoir, la démence associée à la maladie de Parkinson. Cette indication est caractérisée par la fréquence des hallucinations que le traitement médicamenteux permet de réduire et ainsi de retarder le recours aux neuroleptiques qui vont aggraver la maladie de Parkinson.

Au total, les nouvelles données cliniques d'efficacité ne permettent pas de remettre en cause les conclusions de la précédente évaluation. Il n'y a pas de données nouvelles sur ce plan-là.

Concernant la tolérance, que vous avez jugée problématique, je vous rappelle que sur les études d'enregistrement versus placebo, qui concerne quand même plus de 4000 patients, il n'y a jamais eu de différence de fréquence significative entre les événements indésirables. Pour ceux gastro-intestinaux, qui sont de loin les plus fréquents avec ces médicaments, le passage à la forme patch, comparé à la forme de gélule sur plus de 1000 patients, a permis de les diviser par trois.

Ensuite, il y a eu deux études post-commercialisation demandées par l'EMA de 18 mois (au long cours), l'une dans la maladie d'Alzheimer pour vérifier les conditions d'utilisation et le profil de tolérance, l'autre dans la démence parkinsonienne pour vérifier le profil de sécurité au long cours sur la fonction Parkinson motrice des patients parkinsoniens. Les deux ont eu des conclusions positives montrant qu'il y avait respect des conditions d'utilisation, des associations médicamenteuses contre-indiquées et que le profil de tolérance était conforme à ce qui était attendu, ce qui a conduit à un maintien du bénéfice/risque favorable.

En post-commercialisation, le taux de notification n'a pas noté d'augmentation de la fréquence de notification des effets indésirables depuis cinq ans. Les interactions médicamenteuses avec la rivastigmine sont peu fréquentes, car elle n'est pas métabolisée par le cytochrome P450. Cela concerne essentiellement les médicaments bradycardisants qui sont de toute façon contre-indiqués. Les troubles cardiaques que vous avez soulignés sont étroitement suivis dans le plan de gestion de risque et notifiés dans les PSUR régulièrement.

La dernière conclusion du PRAC des autorités européennes, basée sur ces PSUR, a conclu au maintien du bénéfice/risque favorable. Là aussi, pour la tolérance, il n'y a pas de données nouvelles. Que ce soit l'efficacité ou la tolérance, cela nous fait nous interroger sur le pourquoi de l'évaluation, à moins que vous considériez qu'il y ait des thérapeutiques alternatives. Pour cela, je passe la parole à Hélène Amieva.

M^{me} AMIEVA. – Je suis professeur à l'université de Bordeaux, directrice d'une équipe de recherche INSERM qui s'appelle « Psychoépidémiologie du Vieillissement et des maladies chroniques ». Je suis de formation neuropsychologue et docteur en neurosciences, non médecin non-prescripteur. Mes conflits d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique sont listés ici.

Avant d'entrer dans le vif du sujet des thérapeutiques non médicamenteuses, je voudrais insister sur le fait que nous sommes tous enclins à croire aux bienfaits de ces thérapies, quelle que soit notre culture, médicale, scientifique. D'une part, elles reposent sur l'idée qu'il y a toujours quelque chose à faire dans la démence. Quand on travaille avec les personnes démentes, on a absolument besoin de croire en ce principe fondamental. Elles ne sont pas porteuses de suspicions liées à la prise de médicament. Elles sont supposées ne pas avoir d'effet secondaire. Je ne sais pas si c'est vrai, mais c'est la vertu qu'on leur prête généralement. À leur endroit, on dit souvent : « Je ne sais pas si cela fait du bien, mais cela ne peut pas faire du mal. » Elles sont peu coûteuses sur le plan financier. Elles ont plutôt bonne presse. Elles sont facilement et volontiers médiatisées par la grande presse, ce qui leur donne une image positive auprès du grand public, des familles et des soignants. Elles sont devenues très populaires. Il y a peu d'établissements accueillant des personnes démentes qui ne proposent pas ce type de thérapie. Dans la recherche ou la pseudo-recherche, elles sont tout aussi populaires. Quand on croise « non pharmacological treatment » et « dementia » sur PubMed, il y a plus de 11 000 articles.

Le dernier point, qui n'est pas des moindres, est qu'il existe une force de lobbying très forte autour de ces thérapies non médicamenteuses. La plupart des personnes qui vantent les mérites de ces thérapies sont à la fois juges et parties et font pression pour faire l'objet de formations qui sont très coûteuses. Il ne faut pas être dupe. Il y a des intérêts derrière ces thérapies aussi.

Nous avons tous plutôt des a priori positifs sur ces thérapies non médicamenteuses pour les raisons que j'ai dites. Quels sont les faits objectifs ? Le premier constat évident est la très grande hétérogénéité des approches. Derrière le terme « thérapie non médicamenteuse », il y a des approches très différentes, à la fois des approches que l'on connaît bien comme la stimulation cognitive ou la thérapie par réminiscence qui sont les approches les plus utilisées et des approches plus atypiques comme la thérapie par le jouet ou le rire. Défendre l'utilité de ces thérapies non médicamenteuses sans distinction, c'est défendre l'utilité et l'intérêt de thérapies, y compris certaines qui sont hautement discutables tant sur le plan éthique que scientifique.

Le deuxième constat important et évident, c'est l'absence de consensus et de recommandations claires. Si nous nous situons au niveau des soignants et que l'on demande si globalement ils pensent que les thérapies ont une utilité pour les malades, ils vont avoir tendance à répondre oui. Quand nous demandons quels sont les bénéfices précis de ces thérapies pour les malades, nous aurons autant de réponses que nous avons de soignants. Cela montre bien que nous ne savons pas répondre à la question.

Au plan des autorités de santé, c'est la même ambivalence. Les recommandations de la HAS en 2011 disent : « Différents types de thérapies psychologiques peuvent être proposés. Ils sont laissés à l'appréciation du psychologue... » Certes, ce sont des recommandations, mais elles ne sont pas très explicites. D'autre part, le plan Alzheimer 2008-2012 mettait en lumière l'absence de données robustes permettant de statuer sur l'utilité de ces thérapies non médicamenteuses. La mesure 22 de ce plan encourageait très fortement à développer la recherche dans ce domaine.

En effet, quand nous regardons la littérature, les bénéfices associés à ces thérapies non médicamenteuses sont plus supposés que démontrés. À la question de savoir s'il y a des études apportant un bénéfice chez les malades. La réponse est « oui, il y en a beaucoup. » À la question de savoir si ces études démontrent les bénéfices de ces thérapies, la réponse est tout aussi claire : « Non, ces études ne le démontrent pas. » La grande majorité des études ne respecte pas les standards méthodologiques de base de la recherche clinique. Pour la grande majorité, ce sont des études faites sur de tout petits nombres de sujets, parfois sans groupe contrôle, sans randomisation, rarement avec une analyse en intention de traiter, et parfois sans procédure d'évaluation en aveugle. Si je devais résumer en une phrase cette littérature très abondante, je dirais que moins l'étude est rigoureuse sur le plan méthodologique, plus les résultats sont positifs. C'était d'ailleurs une des conclusions d'une des revues de la Cochrane. La Cochrane a publié un certain nombre de méta-analyses. J'ai fait un copier-coller d'une revue publiée récemment sur la stimulation cognitive. J'ai choisi cette thérapie puisque c'est celle pour laquelle nous avons le plus de recul et d'étude. Les conclusions des auteurs sont qu'il n'y a pas d'évidence permettant de statuer sur l'efficacité de cette thérapie et que le niveau de la recherche doit être amélioré. C'est la même conclusion qui a été portée à propos de la reminiscence, la musicothérapie, etc.

Deux essais contrôlés randomisés de grande envergure sortent du lot. Il faut absolument les citer. Le premier est l'essai REMCARE publié en 2012-2016. C'est un essai contrôlé randomisé en simple aveugle évaluant la thérapie par reminiscence. C'est une thérapie qui consiste à travailler sur les souvenirs autobiographiques. C'est une étude anglaise, multicentrique, qui avait inclus 485 personnes ayant une démence légère à modérée randomisée dans un groupe intervention (les patients bénéficiaient pendant 10 mois de cette thérapie) ou un groupe contrôle. L'analyse statistique était réalisée en intention de traiter. C'est suffisamment rare pour être souligné.

Les résultats étaient les suivants. Sur le critère de jugement principal, la qualité de vie, pas de différence significative entre groupe intervention et contrôle. Sur le premier critère de jugement secondaire, le recours aux services médico-sociaux, pas de différence entre les

groupes contrôle ou intervention. Sur le deuxième critère de jugement secondaire, l'anxiété de l'aidant, il y avait une différence significative mais dans le mauvais sens. L'anxiété des aidants des patients qui avaient bénéficié de la thérapie était plus élevée que l'anxiété des aidants du groupe contrôle.

Je reviens sur ce que je disais sur la première diapositive. Je ne sais pas s'il y a des effets secondaires, mais la conclusion de ces auteurs, c'était : pas d'effet positif et peut-être potentiellement des effets négatifs.

Deuxième essai important qu'il faut citer, c'est un essai français coordonné à Bordeaux, l'essai ETNA. C'est l'essai le plus important publié dans le domaine en termes de taille d'échantillon et de durée de suivi. Nous avons inclus 653 malades, suivis et pris en charge au moyen de ces thérapies pendant deux ans. Cet essai évaluait l'efficacité de la stimulation cognitive, la thérapie par réminiscence et un programme de prise en charge individuelle. C'était un essai multicentrique. 40 centres hospitaliers en France ont participé à cette étude. 653 malades inclus dans les stades légers à modérés de la maladie, randomisés en quatre groupes : une prise en charge contrôle de référence, la stimulation cognitive, la thérapie par réminiscence ou une prise en charge individuelle personnalisée. Les patients étaient pris en charge et suivis pendant deux ans.

Très rapidement, l'échantillon était un échantillon de patients classiques qu'on a l'habitude de voir en consultation mémoire. Ils avaient en moyenne 78 ans, un MMSE autour de 21 et près de 90 % étaient sous traitement antidéméntiel. L'objectif n'était pas de tester le médicament.

Voilà les résultats dans le tableau. Concernant le critère de jugement principal, la survie sans démence modérément sévère à sévère, on n'avait pas de différence entre les quatre groupes. Concernant les critères de jugement secondaire, il y en avait pas mal.

Sur les deux groupes de stimulations les plus appliquées aujourd'hui (stimulation cognitive et thérapie par réminiscence), aucune des thérapies n'a réussi à bouger aucun des critères de jugement secondaire pendant deux ans, que ce soient les critères cognitifs, fonctionnels, comportementaux, familiaux, le fardeau de l'aidant ou le coût médico-social de la prise en charge. La seule prise en charge qui fait bouger quelque chose, et notamment l'évolution vers la dépendance, c'est la prise en charge personnalisée individuelle, qui s'est avérée intéressante, mais qui n'est pas celle qu'on applique aujourd'hui aux malades.

En synthèse, il existe autour du bien-fondé de ces thérapies, beaucoup plus de croyances que de résultats objectifs. Véritablement, il y a urgence à améliorer le niveau de la recherche dans ce domaine. Nous avons tous besoin de savoir ce que cela apporte véritablement aux malades. Aujourd'hui, il est difficile de statuer sur l'intérêt de ces approches et encore davantage de les considérer comme des thérapies alternatives aux médicaments.

M^{me} MENKE.- Quelques points pour terminer, EXELON est pris en charge dans tous les systèmes de soin des autres pays européens. Par ailleurs, les sociétés savantes continuent de

recommander l'utilisation de ces médicaments, et plus particulièrement le NICE qui a renouvelé son intérêt pour les médicaments anti-Alzheimer dans une évaluation récente qui date de 2016.

Le Docteur Jean-Jacques Pere a rappelé le rapport efficacité/effets indésirables que nous comprenons comme faible à modeste, comme vous l'avez écrit dans le projet d'avis. Les sociétés savantes continuent de placer les médicaments anti-Alzheimer comme les traitements à mettre en place avant les alternatives thérapeutiques non médicamenteuses dont M^{me} Amieva vient de vous montrer que l'efficacité n'a pas été démontrée. De ce fait, nous sollicitons le maintien des conclusions précédentes : un SMR faible pour la maladie Alzheimer et un SMR modéré pour les démences liées à la maladie de Parkinson.

Je voulais vous préciser que si EXELON est déremboursé, il y aura un problème de prise en charge de ces patients atteints de démence liée à la maladie de Parkinson pour lesquels EXELON est la seule alternative thérapeutique qui soit validée par une AMM.

Nous vous remercions de votre attention et sommes disposés à répondre à vos questions.

M. LE PRÉSIDENT.- Qui souhaite poser des questions ?

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- C'est une remarque. Le laboratoire Novartis sait qu'il ne peut pas être présenté en audition des données nouvelles. L'essai REMCARE et l'essai ETNA n'ont pas été soumis dans le dossier. Ils ne peuvent donc pas être pris en compte lors de cette audition. Nous souhaitons que lors de cette audition, mais à l'avenir, il ne soit pas tenu compte de ces nouvelles données.

M^{me} MENKE.- C'était publié en 2012.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Ça n'était pas soumis. Nous ne les avons pas analysés. Nous ne pouvons pas intervenir sur un happening de cette manière et vous le savez. Je souhaite que ce soit respecté pour vous et pour les autres laboratoires.

M. SAINT-JEAN.- De toute façon, l'objet de la Commission est d'analyser des données scientifiques portant sur un médicament et nous n'avons pas à donner d'avis scientifique sur les autres thérapeutiques, dont je partage avec la perception de la grande complexité de la mise en. ETNA3 donne une piste intéressante de passer de quelque chose de collectif à quelque chose d'individuel.

Même si le dernier document de la fondation Médéric Alzheimer le montre bien, les offres de prise en charge se sont multipliées de manière considérable. Même cette fondation, organe de réflexion et représentation des malades et de leurs familles, donne un satisfecit au Gouvernement en disant que cela s'est étendu.

Pour en venir à EXELON, sur la maladie de Parkinson, c'est traité dans le document. Cela ne représente pas une part très importante du document. Les documents fournis par votre firme sur la maladie de Parkinson sont extrêmement minces et se limitent principalement à l'étude

Emre publiée dans le *New England*. Si je résume, entre le groupe traité et le groupe placebo, sur une échelle de perception clinique, il y a 4 à 5 % d'écart entre le groupe traité et le groupe placebo, et 30 % de patients qui ont des effets secondaires, digestifs, etc.

Ma question est importante. Depuis 15 ans que ces médicaments existent, que ce soit les cliniciens ou les autorités sanitaires posent une question récurrente de savoir ce qui se passe après six mois. Nous avons une notion sur une pertinence clinique que nous avons jugée inintéressante à six mois, mais votre firme n'a toujours pas produit les études de plus de six mois dans une maladie dont l'évolution est de l'ordre de 8 à 10 ans.

La question que je pose est simple. Pourquoi nous n'avons pas ces données ? Vous en comprenez le caractère essentiel. Pourquoi pas d'étude dans des conditions d'AMM ? Je ne parle pas des prolongations en ouvert d'étude. Pourquoi n'avons-nous pas d'essai randomisé de bonne qualité à plus de six mois dans votre molécule ?

M. PERE. - Ce n'est pas tout à fait le cas. Nous avons des essais randomisés, qui ont été dans la précédente réévaluation, qui ne sont pas contre placebo. Il y a eu deux ans d'essai randomisé entre EXELON et ARICEPT qui ont montré une efficacité égale des deux produits. Les essais qui ont comparé le patch à la gélule ont duré 18 à 24 mois. C'était également des essais randomisés. Nous avons des données de tolérance randomisée en fonction de la dose sur le long terme.

Faire un essai randomisé contre placebo quand la plupart des praticiens sont persuadés de l'utilité de ces produits n'est pas possible.

Quand le patch a été développé, nous n'avons pas pu le faire en France, car l'essai était contre placebo et les centres français ont refusé de participer. Demander un essai contre placebo avec un produit considéré comme actif par la majorité des praticiens, c'est très compliqué. Nous avons des essais randomisés, au long cours, mais pas contre placebo.

M. SAINT-JEAN. - C'est un manque considérable pour apprécier la réalité des performances. À partir du moment où les effets à six mois sont caractérisés – y compris par vous-même – comme très modestes, par nous, comme non pertinents sur le plan clinique, le fait de ne pas faire l'étude ou de ne pas avoir anticipé pose un énorme problème.

M. PERE. - Je ne le nie pas. On ne pouvait pas le faire... On aurait dû le faire au tout début, quand on ne savait pas que les produits étaient efficaces. Les autorités demandaient six mois. Maintenant, ce n'est plus possible. Quand vous dites que la pertinence est faible, c'est vrai globalement, mais même dans les essais présentés, nous avons identifié des répondeurs. On ne sait pas le faire a priori. Ils sont 10 à 15 % de patients qui répondent de façon plus importante.

Quand vous parlez de ceux de plus de 85 ans, vous allez priver 85 % qui ont moins de 85 ans d'une efficacité éventuelle, parce que 15 % au-delà de 85 ans, cela ne serait pas prouvé. Je ne comprends pas.

M. SAINT-JEAN.- Sur la notion de bon répondeur, il y a eu des travaux de la FDA qui définissaient des critères de bon répondeur. Si vous voulez exprimer les résultats sur cet angle, avant de commencer les essais, il y avait un consensus professionnel sur plus de quatre points à l'ADAS-Cog de différence et une CBIC stable ou sans déclin. La méthodologie à appliquer pour parler de bons répondeurs, c'est de tester le taux de bon répondeur sous traitement versus placebo. À ma connaissance, cette étude n'existe pas. La définition a posteriori de bon répondeur est d'un niveau de preuve extrêmement mince.

M. PERE.- Même si méthodologiquement on peut le contester. Dans ETNA, le critère principal c'est la survie sans démence sévère à deux ans. Ce critère a été testé avec les inhibiteurs de la cholinestérase, avec EXELON et ARICEPT. Sur les essais d'enregistrement, nous avons regardé les patients qui avaient perdu au moins six points à l'ADAS-Cog sous placebo. L'étude de Bruno Vellas a montré que les patients qui perdaient plus de six points à l'ADAS-Cog en six mois étaient prédictifs de ceux qui allaient passer en démence sévère ou mourir.

Nous avons regardé sur les essais contre placebo sous EXELON et ARICEPT le pourcentage de ceux qui perdaient plus de six points à six mois. C'était significativement en faveur des produits. Cela montrait un impact indirect possible sur la survie sans démence sévère à deux ans. C'est du rétrospectif, ad hoc. Cela n'a pas de valeur absolue, mais c'est une indication forte.

M. SAINT-JEAN.- Rappelez-moi l'effectif ?

M. PERE.- Plusieurs milliers de patients.

M. SAINT-JEAN.- L'effectif de l'étude sur laquelle cette hypothèse a été émise, c'est 50. Valider un critère sur 50 patients, c'est difficile. Vous voyez ce que je veux dire. Dans une maladie comme Alzheimer, définir un critère sur 50 malades dans une cohorte prospective non randomisée hyper sélectionnée, c'est un manque de solidité.

M. PERE.- Vous ne pouvez pas nier qu'il n'y a pas un seul essai bien fait contre placebo ou randomisé avec le nombre de patients suffisants et avec la dose efficace qui ait été négatif avec ces produits. Il n'y en a pas un seul.

M. SAINT-JEAN.- Publié ?

M. PERE.- Nous n'avons pas avec la rivastigmine d'essai non publié sur un effectif important.

M. SAINT-JEAN.- Quand nous prenons clinicaltrial.org, que nous recherchons le nombre d'essais d'intervention pharmacologique sur la maladie d'Alzheimer et que nous regardons le taux d'essai publié, nous sommes à 50 %. Je n'ai pas trié en fonction des firmes, mais on est à 50 %.

M. PERE.- Je peux parler que pour la rivastigmine. Je peux confirmer qu'aucun essai sponsorisé par la boîte dans la maladie d'Alzheimer avec la rivastigmine n'a pas été publié. Randomisé ! Je ne parle pas des essais en ouvert. Là, beaucoup ne sont pas publiés. Mais des essais randomisés, aucun.

M. LE PRÉSIDENT.- Avez-vous d'autres questions ?

██████████ pour la HAS.- Un complément. Sur les documents que vous avez présentés, je reviens sur les méta-analyses de la Cochrane, la méta-analyse de Birks et la méta-analyse de SU qui datent de 2015. Les conclusions des auteurs, c'est qu'ils évoquent la notion du biais de publication. Sur l'analyse des données, pour les auteurs, il y a un doute sur le fait qu'ils aient eu à considérer l'ensemble des données. Si une méta-analyse n'est pas exhaustive, c'est difficile.

M. PERE.- Oui. Mais avec la rivastigmine, je ne connais pas d'essai sur un nombre de patients importants qui n'ait pas été publié. Il n'y a eu que quatre essais contre placebo faits et les quatre ont été publiés. Ils sont dans le dossier, d'ailleurs.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous vous remercions. Nous allons écouter le second médicament. Et nous discuterons après le troisième.

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