



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mardi 3 juin 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.

1. STELARA – Extension d’indication

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons peut-être faire entrer l’expert.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Il n’y a pas de déport pour ce dossier.

M^{me} le D^r DEGOS.- Marc-André Bigard et Hugues Blondon sont sur la sellette. Est-ce que M. Bigard est entré ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il n’est plus en salle d’attente.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Il se reconnecte.

[REDACTED], pour la HAS.- Je vous ai fait un partage d’écran. Je ne sais pas si vous l’avez.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tout à fait.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous examinez le dossier STELARA pour une extension d’indication dans la RCH de l’adulte modérée à sévère en échec à un traitement conventionnel ou à un médicament biologique. Cette extension d’indication concerne trois dosages : le dosage 130 mg administré par IV est utilisé par le traitement d’induction. Son inscription concerne uniquement la liste collectivité. Il y a les dosages 45 et 90 mg par voie sous-cutanée qui concernent le traitement d’entretien, donc les listes sécurité sociale et collectivités.

Le laboratoire demande l’inscription dans un périmètre restreint, c’est-à-dire les patients ayant un échec à un traitement conventionnel et à un anti-TNF alpha, ce qui correspond à troisième ligne de traitement.

Le laboratoire demande un SMR important avec une ISP comme alternative supplémentaire en troisième ligne de traitement et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique. À noter que ENTYVIO en 2015 et UPLIZOR en 2019 avaient eu une ASMR IV dans ce même périmètre de remboursement.

Le laboratoire a fourni à l’appui de sa demande deux études cliniques de phase III randomisées en double aveugle versus placebo, une première étude ayant évalué ustékinumab en traitement d’induction (UNIFI-I) et une autre pour le traitement d’entretien (UNIFI-M).

Dans l’étude d’induction, les patients correspondaient à la négation de l’AMM, patients en échec à un traitement conventionnel ou à un médicament biologique : anti-TNF alpha ou védolizumab (ENTYVIO).

Les patients ont été stratifiés selon l’échec ou non à un traitement biologique. L’ustékinumab a été testé à deux posologies différentes : une perfusion à S0 de 130 mg ou une dose en fonction du poids du patient de 6 mg/kg. Cette dernière est la posologie retenue par l’AMM.

Le critère de jugement principal était la rémission clinique à S8, définie par un score Mayo total inférieur ou égal à 2 sans aucun sous-score supérieur à 1 et pas d'échec au traitement avant S8.

Pour l'étude d'entretien, les patients étaient ceux de l'étude d'induction qui avaient obtenu une réponse clinique à S8. Il y avait toujours une stratification selon l'échec ou non à un traitement biologique. L'ustékinumab a été testé selon deux schémas posologiques, 80 mg en sous-cutané donnés toutes les 8 semaines et 90 mg en sous-cutané donnés toutes les 12 semaines. Ces deux schémas ont été retenus par l'AMM.

Le critère de jugement principal était la rémission clinique à S44, sachant que les patients avaient huit semaines supplémentaires au cours de la phase d'induction.

Je cède la parole à M. Bigard pour la présentation du rapport.

M. le P^r BIGARD.- Bonjour. Vous m'entendez ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, merci beaucoup d'être avec nous. Nous vous donnons la parole pour votre avis sur l'étude STELARA rectocolite.

M. le P^r BIGARD.- La particularité du dossier, c'est qu'ils ne demandent pas le remboursement pour l'AMM, mais pour une troisième ligne alors qu'ils ont l'AMM pour une deuxième ligne. Ils ont remplacé dans l'AMM le « ou » par un « et ». Il faut une intolérance ou une réponse insuffisance à un médicament biologique.

Si on prend le schéma thérapeutique actuel de la prise en charge de la rectocolite hémorragique, en première ligne, les traitements dits conventionnels : salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs, éventuellement azathioprine. En deuxième ligne, classiquement, on avait un anti-TNF, sachant que trois ont l'AMM dans l'indication : l'infliximab, l'adalimumab et le golimumab.

Récemment, les possibilités thérapeutiques se sont enrichies. Le védolizumab est arrivé en deuxième ligne, donc nous avons une deuxième classe thérapeutique à côté des anti-TNF, l'anti-intégrine. Le dossier a été vu il y a quelques mois avec une ASMR V, puisqu'il avait une comparaison face à face avec l'adalimumab montrant une supériorité, mais pas sur tous les critères avec une seule étude. Il était mis en même temps que les anti-TNF, mais pas supérieur.

Le médecin avait le choix entre l'anti-TNF et l'anti-intégrine ENTYVIO.

En cas d'échec, on passe en troisième ligne. On peut de nouveau utiliser un anti-TNF. S'il y a échec avec infliximab, médicament par voie intraveineuse qui a parfois des intolérances cutanées à la perfusion, nous passons classiquement à l'adalimumab.

Nous pouvons reprendre un autre anti-TNF, puisque nous en avons trois. Nous pouvons prendre le védolizumab. Nous pouvons aussi prendre un anti-JAK par voie orale (donc une formulation différente), le tofacitinib, le XELJANZ, qui a eu une ASMR IV en troisième ligne.

C'est à ce niveau (troisième ligne) où nous avons anti-TNF, védolizumab et tofacitinib que se positionne la demande de la firme. Les comparateurs cliniquement pertinents sont donc les anti-TNF, ENTYVIO et XELJANZ. La colectomie est le traitement de dernier recours. Je souligne de nouveau que le recours à la colectomie n'a quasiment pas diminué depuis 20 ans malgré différentes biothérapies.

J'ai lu la discussion après mon rapport sur l'ENTYVIO avec l'avis de l'association de patients François Aupetit. Ils ont un peu noirci le tableau. En population, on est à 15 % à 10 ans, ce qui n'est pas mal. Nous ne sommes pas à 30. Nous avons des séries à 5 % et d'autres à 30. En population, on est à 15 %, ce qui est déjà bien.

Les données disponibles, c'est le dossier d'AMM. Dans ce dossier, environ la moitié des patients correspondent à la demande. La moitié des patients ont reçu un traitement biologique auparavant, essentiellement des anti-TNF, puisque l'étude a été démarrée il y a plusieurs années. Le védolizumab n'était pas très employé. Dans 85 %, un anti-TNF était reçu avant le traitement par ustékinumab.

Clairement, l'ustékinumab est meilleur que le placebo ce qui nous rassure, avec une différence que l'on retrouve dans presque tous les essais de médicament biologique avec la RCH : une différence d'environ 10 % pour le critère principal, la rémission clinique à la huitième semaine.

Nous retrouvons la supériorité pour les critères secondaires : pour la réponse (61 % versus 31 %), la cicatrisation endoscopique (27 % versus 13,6 %), et un critère qui n'était pas encore apparu dans les essais des grandes firmes : la cicatrisation histologique, qui est un critère assez intéressant : 8,9 % versus 18,4 %.

J'avais vu dans la discussion : est-ce que les critères sont pertinents du point de vue clinique ? Non pas forcément, mais ils le sont du point de vue évolutif. On sait que l'évolution est plus favorable dans l'année qui suit la cicatrisation ou dans les deux ans si nous avons une cicatrisation histologique et endoscopique. C'est logique et c'est montré dans les essais. C'est donc une bonne chose d'avoir une supériorité dans les cicatrisations endoscopique et histologique.

L'essai de traitement d'entretien, c'est l'essai de l'AMM, avec deux posologies. Il y a également une différence en faveur du groupe ustékinumab. Nous avons une rémission clinique d'environ 40 % dans le groupe ustékinumab et 24 % dans le groupe placebo. On a une différence de 15 et 20 % selon le schéma 8 et 12 semaines.

Les schémas posologiques sont supérieurs pour les autres critères secondaires.

Si nous regardons les patients avec un échec d'un médicament biologique, il y avait 102 patients dans le groupe 12 semaines, 91 patients dans le groupe 8 semaines et 88 patients dans le groupe placebo. Les pourcentages de rémission sont de 49 % à la semaine 44, 40 % et 17 %. Il y a une nette différence en faveur des groupes ustékinumab pour le traitement d'entretien.

Pour le reste, nous ne pouvons pas en tirer grand-chose. Sur les comparaisons indirectes, on ne peut pas se situer par rapport aux autres médicaments. Il n'y a pas de nouveau signal sur la tolérance.

Le dossier apporte des éléments solides pour affirmer la meilleure efficacité du védolizumab par rapport au placebo en troisième ligne avec des critères jugés durs par les gastro-entérologues, comme la cicatrisation endoscopique et histologique. Nous n'avons pas de critère type « est-ce que vous allez mieux ou la muqueuse est moins hémorragique ». Il me semble que le SMA est important aux posologies de l'AMM.

Pour l'ASMR, on ne peut pas situer la place du STELARA. Nous avons les anti-TNF, le védolizumab, le tofacitinib, et nous n'avons pas de comparaison avec ces médicaments.

Le choix du médecin est plus compliqué. Avant c'était anti-TNF. Là, ce sera en fonction du profil des patients. Si les patients ont un risque de thromboses vasculaires, nous allons déconseiller voire contre-indiquer le tofacitinib. Si le patient est très actif et ne veut pas d'injection, nous pouvons privilégier le tofacitinib parce que c'est une voie orale.

On va personnaliser, mais on ne peut pas dire qu'un médicament est supérieur à un autre. Il me semble qu'une ASMR V est logique en absence de comparaison directe. Le laboratoire fait une comparaison directe dans la maladie de Crohn entre lestekinumab et adalimumab. Mais je n'en ai pas vu dans le RCH, mais ce serait intéressant.

Je suis disponible pour les questions.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous allons passer la parole à Hugues. Est-il justifié d'avancer toutes ces études contre placebo ? Même en deuxième ligne...

M. le D^r BIGARD.- C'est le premier stade. Un jour ou l'autre, il faudra peut-être changer cela, mais c'est le premier stade. Il y a des médicaments qui n'ont pas marché contre placebo dans la maladie de Crohn et qui ont fonctionné dans la RCH.

Avec le védolizumab, les résultats initiaux étaient meilleurs dans le RCH et étaient moyennement convaincants dans la maladie de Crohn. Ils ont eu l'AMM dans un paquet au niveau EMA. Le dossier seul dans la maladie de Crohn, je ne suis pas sûr qu'ils auraient eu l'AMM. En tout cas, aucun médicament n'a sauté le pas de faire directement des essais comparatifs.

M^{me} le D^r DEGOS.- Hugues, tu peux commenter le dossier et donner quelques points importants ?

M. le D^r BLONDON.- Tout a été dit de façon claire par M. Bigard. Mon rapport était similaire. Je ne suis pas sûr que vous l'ayez reçu.

M^{me} le D^r DEGOS.- Si.

M. le D^r BLONDON.- Je reviens sur trois points.

Le premier, c'est que les deux études pivotales, en traitement d'induction et en traitement d'entretien, ont inclus des patients à la fois en première et en deuxième ligne, ce qui explique l'intitulé de l'AMM. Ce sont des études contre placebo qui ne se comparent pas au comparateur ni en seconde ligne ni en troisième ligne. Il est justifié que le laboratoire ne demande pas le remboursement en deuxième ligne. Il aurait fallu des études contre les comparateurs dont on a parlé, anti-TNF alpha et védolizumab.

Nous pouvons toutefois remarquer que finalement, le sous-groupe dans lequel est demandée le remboursement n'était pas stratifié. Les études post-hoc montrent que les résultats obtenus sont similaires à ceux obtenus dans la population en intention de traiter, mais c'est une étude post-hoc sur un groupe non stratifié.

M. le P^r BIGARD.- Il n'y a pas eu de question de risque alpha dans ces groupes.

M. le D^r BLONDON.- Le deuxième point important sur lequel revenir, c'est la tolérance. La tolérance globale du traitement est bonne. Elle n'est pas différente dans ces grandes lignes de celle du placebo. Toutefois, j'ai été frappé par le fait qu'il y ait sept cas de cancer pour les un peu plus de 800 patients traités par védolizumab sur un an.

M. le P^r BIGARD.- Non, pas le védolizumab !

M. le D^r BLONDON.- L'ustékinumab, merci. Pardon.

Alors que sur tous les patients traités par placebo au cours de l'étude d'induction puis d'entretien, soit à peu près 300 patients, il y a un cas de néoplasie. Le PSUR ne fait pas ressortir de signal particulier concernant cela, mais je trouve que c'est tout à fait interpellant.

Enfin, le troisième point sur lequel je voulais revenir est sur un critère secondaire d'efficacité, la rémission sans corticoïde. Contrairement à d'autres médicaments, notamment le védolizumab dont nous avons discuté récemment, nous observons une cohérence entre la rémission clinique dans cette étude et la rémission clinique sans corticoïde. Les deux critères vont tout à fait dans le même sens, ce qui est rassurant pour conforter l'efficacité de ce médicament.

Pour ma part, il ne fait aucun doute que c'est un SMR important. Cela ajoute une possibilité, une ligne supplémentaire de traitement. Les traitements de cette maladie sont des traitements séquentiels avec un épuisement progressif des diverses thérapeutiques dans les diverses lignes. Il est très positif d'avoir un médicament supplémentaire.

Le place n'est pas claire suite à ces études, puisque ce n'est que testé contre placebo, donc au-delà de la deuxième ligne.

Du fait qu'il n'y a pas eu de comparaison à des comparateurs, mais seulement au placebo, je recommanderai une ASMR de niveau V. Je ne vois pas de bénéfice clair en termes de santé publique. Le laboratoire revendique un Intérêt de Santé Publique. Je ne vois pas qu'il est démontré par l'étude. Je recommanderai plutôt de ne pas accorder un Intérêt de Santé Publique.

M^{me} le D^r DEGOS.- Hugues, en troisième ligne, nous avons déjà d'autres médicaments. Ce n'est pas le médicament de la troisième ligne.

M. le D^r BLONDON.- C'est une ligne supplémentaire.

M^{me} le D^r DEGOS.- Marc-André Bigard, peut-il faire un commentaire sur le problème des néoplasies ?

M. le P^r BIGARD.- C'est quelques cas. Il faut peut-être surveiller. Mais il y a eu beaucoup de patients traités par STELARA depuis des années pour différentes indications. Je n'ai pas de notion d'un signalement sur les néoplasies.

M^{me} le D^r DEGOS.- Vigilance, mais rien de plus.

M. le P^r BIGARD.- Voilà.

M^{me} le D^r DEGOS.- Avez-vous des questions à nos experts ? Vous avez été clairs. La Commission a l'air parfaitement renseignée.

M. le P^r BIGARD.- Ou endormie !

M. le D^r BLONDON.- Pas du tout ! Aymeric a une question.

M. le D^r BINARD.- Qu'est-ce qui justifiait l'ASMR IV de XELJANZ en 2019 ? Il existait déjà en troisième ligne un autre.

M. le D^r BLONDON.- Je n'ai pas participé à ce moment à la discussion, mais je pense que le fait qu'il ait été per os a sûrement été mis en compte, j'imagine.

M. le P^r BIGARD.- Tout à fait, je me souviens.

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'était parce qu'il y a dans le développement concomitant. L'ASMR était formulée « au même titre qu'ENTYVIO ». XELJANZ avait une ASMR IV dans la stratégie. Nous avons vu ENTYVIO en 2015. Trois ans après, nous avons vu XELJANZ. Nous avons fait le partage de l'ASMR. Quand c'est concomitant, et que le laboratoire ne peut pas se comparer, on fait une ASMR « au même titre » que le concurrent.

M^{me} le D^r DEGOS.- Un commentaire de Claire Féraud. Elle dit que les cas de tumeurs ont été rapportés dans le suivi de pharmacovigilance nationale clos en mai 2019.

M^{me} FERARD, pour l'ANSM.- Oui, il y avait un suivi mis en place au moment de l'autorisation. C'était passé au CPV de mai 2019. Je ne sais pas si le chef de projet a le rapport, mais dans les conclusions, c'était soulevé, mais l'imputabilité était très discutable. Je ne sais pas si cela peut vous intéresser.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous allons simplement mettre un warning dessus. Cela va suffire.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Nous avons déjà le PGR : c'est déjà identifié comme risque important potentiel de tumeur.

M^{me} FERARD, pour l'ANSM.- C'est 67 cas dans la base nationale de pharmacovigilance.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci beaucoup. Merci Marc André.

M. le P^r BIGARD.- Bonne journée.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci, elle n'est pas finie.

(L'expert quitte la visioconférence.)

M^{me} le D^r DEGOS.- Les choses sont claires. La firme demande un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie. Les conseils des experts sont : SMR important, oui, mais pas forcément ASMR IV.

Nous commençons par l'intérêt de santé publique...

[REDACTED], pour la HAS.- Il y a une demande.

M^{me} le P^r DEGOS.- Nous faisons intérêt de santé publique, SMR et ASMR dans la foulée.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le SMR est en troisième ligne après traitement conventionnel et biologique. Il n'y aura pas de miroir, vu que c'est une extension d'indication. On pourra rappeler dans l'avis que ce médicament n'a pas demandé le remboursement en deuxième ligne et il ne l'est pas a fortiori.

M^{me} le D^r DEGOS.- Troisième ligne, ISP, SMR, ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pas d'ISP : 18 voix

SMR important : 18 voix

ASMR IV : 18 voix

Parfait. Nous avons bien travaillé.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Sur STELARA, si vous êtes d'accord, pouvons-nous adopter sur table ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Pas d'objection ?

(Réponse négative)

C'est adopté sur table.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Nous ferons relire à Hugues.

M^{me} le D^r DEGOS.- D'accord, Hugues ?

M. le D^r BLONDON.- Oui, avec plaisir.

M. le P^r NIAUDET.- Je n'ai pas reçu le rapport de Hugues.

M^{me} le D^r DEGOS.- Pouvez-vous l'envoyer à l'ensemble de la Commission ?

██████████, pour la HAS.- Oui, je vais regarder.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous allons vérifier tout de suite. Nous allons checker.

M. le D^r BLONDON.- Je l'ai envoyé vendredi ou samedi. J'espère qu'il n'y a pas eu de fausse manœuvre.

M^{me} le D^r DEGOS.- ██████████ peut le renvoyer, puisque nous l'avons eu au bureau. Merci beaucoup.

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