



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 janvier 2023

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. Réévaluation suite à résultats étude post-inscription OFEV 100 mg - 150 mg (nintédanib (ésilate de)) (CT-19909) BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

M. le Pr COCHAT, Président. - On passe à OFEV. Bertrand et Serge sont les rapporteurs.

M^{me} LUZIO. - Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Un chef de projet, pour la HAS. - Bonjour à tous. Il s'agit d'une demande de réévaluation suite aux résultats d'une étude post-inscription. Ce produit OFEV est à base de nintédanib. Il est indiqué dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. Ce produit a deux autres indications dans les autres pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif et dans la pneumopathie interstitielle associée à la sclérodermie systémique. Pour ces deux autres indications qui ne font pas l'objet de l'étude de post-inscription, la commission avait également demandé des études post-inscription.

En 2015, la commission avait estimé que le SMR était modéré dans le traitement de la fibrose idiopathique, avec des critères fonctionnels respiratoires précis, c'est-à-dire une CVF prédictive $\geq 50\%$ et une DLCO $\geq 30\%$ et une ASMR IV. Le laboratoire revendique le maintien de ce SMR et de cette ASMR IV.

Vous avez sous les yeux le libellé exact de la demande de la commission pour cette étude post-inscription. La commission avait souhaité des données en pratique réelle sur les caractéristiques des patients traités, mais aussi sur l'impact de ce médicament en termes de morbi-mortalité. La commission avait précisé que le recours à des cohortes existantes pouvait être encouragé. C'est ce qu'a fait le laboratoire.

Serge Kouzan, je vous passe la parole.

M. le Dr KOUZAN. - On parle de maladies hétérogènes qui se caractérisent par un interstitium dans lequel il y a de l'inflammation, de la fibrose. Ceci va perturber l'oxygénation et cela va entraîner une rigidité du parenchyme, ce qui entraîne une baisse de la capacité vitale, c'est-à-dire la capacité à mobiliser le poumon. Cela entraîne aussi une destruction du parenchyme. Les symptômes majeurs, c'est la dyspnée et la toux, et cela évolue vers l'insuffisance respiratoire. Il s'agit d'une maladie de très mauvais pronostics puisque la médiane de survie est de trois à cinq ans. On n'est pas loin de problématiques de type cancer.

Depuis à peu près huit, dix ans, on a deux molécules : la pirfénidone et le nintédanib. Toutes les deux ont montré, sur des suivis d'un an contre placebo, que cela ralentissait le déclin de la capacité vitale à peu près de 50 % sur un an, mais il n'y avait pas eu de démonstration d'impact sur la morbi-mortalité.

Le nintedanib est un inhibiteur multi-kinases. C'est une approche proche des approches anticancéreuses. Il y avait eu deux études de phase III bien réalisées. Il y avait une freinution du déclin de la capacité vitale. Il y avait aussi une baisse des exacerbations et il n'y avait pas

eu pas de démonstration d'impact sur la mortalité. On avait donné un SMR modéré avec une ASMR IV et la demande d'étude post-inscription.

L'industriel revient avec un certain nombre de données. Les deux premières ne répondent pas à la question puisque c'est une étude d'extension des études randomisées et une étude contre placebo sur des fibroses « légères », qui ne sont pas si légères que cela. À côté de ces deux études, il y a une étude de post-inscription sur cohorte française et une revue de la littérature. On en parlera en détail.

Dans le cadre du plan de développement pharmaceutique, ils nous ont apporté les études d'extension. À la fin des deux études versus placebo, tous les patients étaient switchés sur l'actif. Tout cela s'est passé entre 2012 et 2017. Sur quatre ans, on assiste à des chiffres de perte de CVF qui globalement montrent que si l'on compare aux pertes de capacité vitale de la partie placebo de la première année, maintiennent la capacité freinatrice. De même, l'exacerbation. Les taux d'exacerbation sont un peu moindres puisqu'on a des chiffres entre 5,2 et 5,8 % patients/année versus 8 % dans le bras placebo Initial.

L'industriel rapporte également une étude versus placebo sur des fibroses dites légères parce que la capacité vitale était encore conservée, mais la capacité de diffusion des gaz était déjà bien altérée. Il ne s'agit pas de FPI légères. C'est une étude sur un an. Le critère principal était un marqueur biologique de renouvellement de matrice extracellulaire. Il ne sort pas. Le déclin de la capacité vitale est freiné puisque sur 12 semaines, il y a une diminution de 70 ml versus un gain de 6 ml. Sur des maladies un peu moins avancées que celles de l'AMM, on montre que le médicament a également cette activité freinatrice. Très clairement, ces deux études ne répondent pas à la question posée.

Voilà l'étude post-inscription. Il s'agit d'une partie d'une cohorte INSERM dite RAR. C'est ce que veut dire l'acronyme : *Rare Disease Cohort*, le sous-groupe fibroses pulmonaires interstitielles. Il s'agit d'une cohorte observationnelle dans laquelle les patients ont été recrutés pendant deux ans et suivis pendant deux ans également. Parmi les 815 patients qui avaient une fibrose, 348 avaient un délai de diagnostic de moins de six mois, qu'ils ont appelé le sous-groupe incident, et à peu près le même nombre avait un diagnostic depuis plus longtemps, le groupe prévalant. On verra que cela induit une différence d'agressivité de la pathologie puisque ceux qui sont suivis plus longtemps, par définition meurent moins vite.

Dans ce groupe observationnel, trois groupes ont été isolés :

- les patients traités par nintédanib ;
- les patients ayant un autre traitement anti-fibrosant, essentiellement la pirfénidone ou la corticothérapie, parce que récemment, on a montré que la corticothérapie était délétère ;
- les patients qui initialement n'étaient pas traités, qui intrinsèquement étaient moins sévères puisqu'il était estimé qu'ils n'avaient pas besoin de traitement anti-fibrosant.

Il faut souligner que la qualité du suivi a été médiocre, malheureusement. Pour un certain nombre de données, il y a jusqu'à 60 % de données manquantes. Il y a un certain nombre d'explications. Cela a été fait pendant le Covid. Il y a eu, comme demain, c'est vrai que cela avait duré un certain temps, les grèves fin 2019, début 2020.

Qu'est-ce qu'on peut retenir de ce suivi de cohorte ? Le premier résultat, c'est que la très grande majorité des patients traités par nintédanib ou par pifénidone remplissaient des critères d'attribution de remboursement. Ce n'est pas trop étonnant dans la mesure où normalement, les décisions thérapeutiques pour les fibroses sont prises en RCP.

En ce qui concerne l'évolution de la fonction pulmonaire, il est très difficile de tirer des conclusions. À court terme, il y a une certaine amélioration dans les six premiers mois. Par exemple, le contingent de patients qui s'améliorent est de 17 à 22 % quand ils sont traités, que ce soit par nintédanib ou pifénidone. Par contre, le contingent d'amélioration des non traités est de 6 %, mais ce différentiel disparaît en un à deux ans. À trois ans, les deux tiers des données sont manquants, on ne peut rien en tirer.

Sur la diapositive suivante, sur le critère aggravation fonctionnelle supérieure à 10 %, les deux courbes inférieures sont les courbes des patients traitées, que ce soit par nintédanib ou pifénidone. La petite courbe rose supérieure, ce sont les patients qui étaient initialement non traités. Ce n'était pas du tout randomisé, c'étaient des décisions thérapeutiques prises par les prescripteurs. Les patients qu'on décide de ne pas traiter ont une atteinte moins grave. Cela montre qu'il y a une aggravation moins rapide de ce chaland de patients.

En ce qui concerne la courbe inférieure, ce sont les exacerbations aiguës. La courbe supérieure qui au début est au-dessus des deux autres c'est le nintédanib versus les patients non traités. Est-ce qu'on peut dire qu'il y a une moindre exacerbation sur cette étude observationnelle ? Statistiquement, non. Il faut aussi mentionner que le nombre de patients suivis au fil du temps décline très rapidement. Ces courbes ne renseignent pas sur l'activité intrinsèque du médicament. Elles renseignent plutôt sur le fait que quand on décide de ne pas traiter un patient, il a une évolution moins dramatique que quand on décide de traiter d'emblée.

D'autres études dans la littérature ont reposé sur des extractions de données de remboursement. Il y a eu une étude sur les données SNDS en France entre 2015 et 2016, à peu près 800 d'un côté et 500 patients de l'autre. Il n'y a pas de comparaison avec le non-traitement. Sur la courbe en bas à gauche, on voit une certaine mortalité des deux groupes, traités par pifénidone ou par nintédanib. Il y a un petit différentiel de mortalité en défaveur du nintédanib. Statistiquement, ce n'est pas significatif. C'est tout ce que l'on peut dire là-dessus.

Il y a eu également une étude qui porte sur le tiers des patients pris en charge par le système de santé allemand, qui montre également la mortalité. Ici, la perspective est inversée en ce qui concerne la visualisation des courbes. On voit les deux chiffres de mortalité du traitement par nintédanib ou par pifénidone qui sont grossièrement superposables. On voit en bas les hospitalisations, mais comme il n'y a aucune comparaison, c'est un équivalent de phase I/II non-comparatif.

Une autre également sur des bases de données de remboursement de prise en charge américaine entre 2014 et 2018. Il y a eu un appariement avec des scores de propension comparant à peu près 1 200 patients traités versus 1 200 patients non traités. On voit en bas à gauche l'effet sur la mortalité. Les patients traités en rouge ont une mortalité inférieure à ceux qui sont non traités qui sont appareillés par score de proportion. Ce différentiel est maintenu pendant les deux premières années, alors qu'en bas à droite, le différentiel en ce qui concerne les hospitalisations est en faveur du traitement soit par pifénidone, soit par nintédanib. Il n'y a pas de différenciation entre les deux molécules actives. Il semble qu'il n'y ait pas d'épuisement d'effet.

Il n'y a pas de nouveau signal de tolérance. Ce sont des molécules, du fait que ce sont des inhibiteurs multi-kinases, qui ont une tolérance assez médiocre. Le gros de la tolérance, c'est le digestif avec des diarrhées, des baisses de poids, des nausées. Cela se gère soit par une baisse de la posologie, soit par un arrêt définitif du traitement. 4,5 % des patients ont une forme sévère. Il n'y a pas de nouveau signal. On sait globalement gérer ces effets indésirables, comme dans les cancers du poumon.

En conclusion :

- 81 % des patients sont dans les critères de remboursement.
- Les études observationnelles exposent à des biais, ce n'est pas un scoop.
- Les patients non traités pour lesquels la décision de ne pas traiter a été prise ont semble-t-il un meilleur pronostic, tout au moins initial.
- Dans toutes les données que l'industriel nous a fournies, il n'y avait pas cette étude US que j'ai retrouvée en cherchant la littérature. Une seule étude permet de suggérer un effet sur la morbi-mortalité parce qu'il y a une comparaison par appariement.
- Il n'y a pas de nouveau signal de tolérance. Cela pose les limites de ces études de post-inscription.

Pour moi, il n'y a aucune raison de changer la valorisation de la molécule.

M. le Pr COCHAT, Président. - Je partage ton dernier commentaire sur l'étude post-inscription. Est-ce que vous avez des questions ? Sylvie Chevret.

Mme le Pr CHEVRET, pour la HAS. - Pas une seule étude n'a utilisé des méthodes de contrôle des sources de biais sur les études observationnelles, notamment celle qui a comparé le nintédanib à la pifénidone qui montre qu'il n'y a pas de différence entre les deux molécules sur tous les critères de jugement qu'ils ont utilisés. Elle a ajusté par pondération inverse la différence des groupes en termes de sévérité.

M. le Pr COCHAT, Président. - Est-ce qu'il y a d'autres questions ou commentaires ?

Mme le Pr CHEVRET, pour la HAS. - Il n'y a pas eu de retour auprès des patients ?

M. le Pr^r COCHAT, Président. - On n'en a pas connaissance. Albert.

M. le Dr^r TRINH-DUC. - Je voulais faire une remarque. La CT, quand elle avait vu le dossier il y a quelques années avait donné un SMR modéré et une ASMR IV, avait dû considérer que ce produit faisait un peu mieux que son collègue. La deuxième molécule avait obtenu un SMR modéré et une ASMR V. Puisque les données complémentaires mises à notre disposition n'apportent pas de réponse complémentaire, n'y a-t-il pas lieu de rétrograder et de le mettre au même niveau que son collègue ? J'ai entendu une remarque de Serge qui ne fait pas de différence entre les deux produits, même si parfois, on a tendance à penser que le second fait un peu mieux que celui-là. Est-ce que ce ne serait pas un SMR modéré et une ASMR V qu'il faudrait mettre ?

M. le Pr^r COCHAT, Président. - Par rapport à ce que tu viens de dire, par comparaison, oui. Par rapport à ce qu'on avait dit avant, cela me gêne toujours parce qu'on a dit en gros que l'EPI ne servait pas à grand-chose. La logique dans ces cas-là est de garder la même évaluation qu'avant. Les deux sont recevables.

M. le Dr^r TRINH-DUC. - C'est un pari sur l'avenir à l'époque, étant entendu que c'était du conditionnel. On lui donne une chance, on le valorise un peu mieux, mais en contrepartie, il faut qu'il apporte des éléments pertinents, ce qui n'est pas le cas. Je ne vois pas pourquoi on ne le mettrait pas au même niveau que son concurrent. Je ne sais pas ce qu'en pense Serge.

M. le Dr^r KOUZAN. - Personnellement, je suis gêné de bouleverser les évaluations faites il y a plusieurs années quand il s'agit de modifications marginales.

M. le Dr^r TRINH-DUC. - Pourtant, j'ai entendu sur la deuxième partie de ta présentation que tu mettais les deux produits exactement au même niveau.

M. le Dr^r KOUZAN. - Il n'y a pas de différenciation entre les deux. Encore une fois, je suis gêné de revenir sur les évaluations. Personnellement, je n'ai pas du tout regardé le dossier pirlénidone. Je ne sais pas ce qui, à l'époque, avait motivé ces différentiels d'évaluation. Je dois dire que dans l'histoire de la pirlénidone, les premiers essais qui avaient été réalisés étaient négatifs et la FDA avait retoqué le produit. Ils étaient revenus avec une deuxième étude positive. Je pense que ceci avait influencé la valorisation à l'époque, alors qu'en ce qui concerne le nintédanib, les deux études INPULSIS étaient cohérentes. Dans mon souvenir, en tant que chimien parce que je n'étais pas à la CT, la perception, c'est qu'il y en avait une où il y avait une étude positive et une étude négative, l'autre où il y avait deux études positives.

Un chef de projet, pour la HAS. - Excusez-moi d'intervenir. ESBRIET, le comparateur, a eu une ASMR IV, pas une ASMR V. L'ASMR V, c'était pour des compléments de gamme de nouveaux conditionnements de l'ESBRIET. Dans la première évaluation d'ESBRIET, le comparateur, il a bien eu une ASMR IV.

M. le Dr^r KOUZAN. - Alors tout est cohérent.

M. le Dr^r TRINH-DUC. - Je ne comprends pas ce que cela veut dire, un complément de gamme qui a une ASMR inférieure.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y a eu un avis ultérieur pour des nouveaux conditionnements de l'ESBRIET. Après la première évaluation qui a lieu en 2015, ces nouveaux conditionnements n'apportaient rien par rapport au conditionnement initial d'ESBRIET. Pour de nouveaux conditionnements, on ne donne jamais d'ASMR.

M. le Dr KOUZAN.- C'est logique. Si tu as une boîte de 40 comprimés versus 10, cela n'apporte rien.

M. le Dr TRINH-DUC.- Serge, merci pour le calcul, j'avais compris.

M. le Pr COCHAT, Président.- Corinne.

Mme le Pr ALBERTI, pour la HAS.- Bonjour. C'est un commentaire et une question qui rejoint le questionnement de tout à l'heure. Quand on demande des études de post-inscription, c'est d'autant que l'évaluation pouvait laisser entendre que l'on souhaitait avoir plus d'informations dans le futur. Si ces études sont non contributives pour des raisons diverses, un peu comme les laboratoires parfois ne font pas les études ad hoc pour prouver l'efficacité des traitements, est-ce que ne pas changer son évaluation du fait que le laboratoire ne s'est pas forcément donné les moyens de faire des études de bonne qualité, alors que dans la littérature, on voit bien que c'est possible, c'est mon questionnement. Je trouve que rester sur un jugement antérieur au prétexte que l'étude demandée n'est pas contributive, cela me questionne.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui. Je comprends ton raisonnement.

M. le Dr KOUZAN.- Si je peux « défendre » le laboratoire, on leur a demandé une étude de cohorte si possible française. Ils se sont tournés vers l'INSERM. Il s'était donné les moyens, il y avait des recueils par ICRF, etc. Ils n'ont pas eu de chance parce que c'est tombé au moment du Covid. Une bonne partie du déficit de données est circonstancielle et pas du fait d'une mauvaise volonté du laboratoire.

Mme le Pr ALBERTI, pour la HAS.- Cela dépend. Quand tu dis les moyens, cela dépend si on a mis des techs dans les centres pour recueillir les données. Si cela repose uniquement sur le bon vouloir des médecins dans les centres de remplir les données, c'est là où c'est compliqué. Je connais assez bien ces cohortes. Elles n'ont pas tellement de moyens et pas du temps de tech. On sait très bien que ce qui est important dans ce type d'étude, c'est le financement de tech pour aller rechercher les données.

M. le Dr KOUZAN.- Je suis 100 % d'accord.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je propose que l'on passe au vote. Maintien ou pas de maintien et on reviendra s'il faut.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO.- 22 votants, 19 voix pour le maintien et 3 voix contre.

Un chef de projet, pour la HAS.- On adopte sur table ?

M. le P^r COCHAT, Président. - On peut l'adopter sur table.

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