



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 avril 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. Examen réévaluation ASMR : MABTHERA 100 - 500 mg (étude post autorisation PEMPHIX : pemphigus vulgaris modéré à sévère) (rituximab) (CT-19418) ROCHE SAS

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On passe à MABTHERA.

Une chef de projet, pour la HAS.- Vous examinez la spécialité MABTHERA dans le cadre de sa réévaluation dans l'indication du traitement des patients atteints du pemphigus vulgaris modéré à sévère. Cette extension d'indication avait été obtenue en mars 2019 et évaluée une première fois par la commission en décembre 2019. Pour cette réévaluation, le laboratoire souhaite le maintien du SMR important précédemment octroyé, une revalorisation de l'ASMR IV en une ASMR III et une reconnaissance d'ISP. Lors de l'examen initial, le laboratoire avait fourni une étude de phase III randomisée ouverte multicentrique réalisée chez des patients ayant un pemphigus vulgaire ou foliacé modéré à sévère.

L'AMM résultait d'une analyse en sous-groupe chez les patients ayant un pemphigus vulgaire qui représentait 82 % de l'effectif. Pour cette étude, les résultats avaient montré la supériorité de l'association rituximab/prednisone à faible dose sur une courte période par rapport à la prednisone seule à dose standard sur une période longue. En termes de rémission complète après 24 mois, avec un pourcentage de répondeurs de 89,5 % pour le rituximab versus 27,8 % pour la corticothérapie seule.

Compte tenu du caractère ouvert de l'étude, de l'analyse principale portant sur un sous-groupe de patients, de l'absence de méthode de contrôle du risque alpha pour l'analyse des critères de jugement secondaire, de l'absence de données sur l'épargne cortisonique, de l'absence de données de qualité de vie méthodologiquement recevables, de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme, de l'absence de données sur les rechutes au cours du traitement ou après l'arrêt du traitement, la commission avait voté un SMR important, une SMR IV dans la stratégie, une absence d'ISP et avait souhaité que le laboratoire fournisse les résultats de l'étude post-AMM qui avaient été demandés par l'EMA, visant à mieux évaluer l'efficacité du rituximab et sa tolérance à long terme.

Pour ce nouveau dossier, le laboratoire a fourni les résultats de cette étude, l'étude PEMPHIX, étude de phase III comparative randomisée en double aveugle avec double placebo multicentrique ayant comparé le rituximab au mycophénolate mofétil, ces deux traitements étant associés à une corticothérapie brève chez 135 adultes atteints de pemphigus vulgaire modéré à sévère actif et nécessitant une corticothérapie orale.

Le critère de jugement principal était la rémission complète. Cette fois-ci, un caractère de durabilité a été rajouté à ce critère puisque la réponse complète devait être maintenue pendant au moins 16 semaines. Celle-ci a été évaluée à la semaine 52. Les résultats montraient la supériorité du rituximab avec un pourcentage de répondeurs de 40,3 % versus 9,5 % pour le MMF.

L'étude comportait des critères de jugement secondaires hiérarchisés. Il y en avait cinq, parmi lesquels la qualité de vie. Il y avait premièrement la réduction de la consommation de corticoïdes en dose cumulée, le nombre de poussées sous traitement à la semaine 52, le délai jusqu'à la rechute jusqu'à la réponse complète durable et le délai jusqu'à la rechute.

Pour ces deux critères de jugement qui ont été évalués à l'aide d'une courbe de Kaplan-Meier, le nombre de patients atteignant l'événement étant inférieur à 50 %, la médiane n'a pas pu être calculée. Le laboratoire a réalisé une analyse sur le pourcentage de patients n'ayant pas atteint une réponse

complète durable et sur le pourcentage de patients restants sans poussée.

Concernant la tolérance, il n'y avait pas de signaux nouveaux. J'ai mis le détail des résultats sur les critères secondaire hiérarchisés qui ont montré la supériorité pour l'ensemble de ces critères :

- une différence de -1 595 mg de corticoïdes oraux ;
- un nombre de poussées de 6 versus 44 dans le groupe MMF ;
- un pourcentage de patients n'ayant pas atteint une réponse durable plus importante dans le groupe MMF, 89 % versus 55 % avec le rituximab ;
- un pourcentage de patients restant sans poussée plus important avec le rituximab, 91,6 % versus 52 % ;
- sur la variation du score DLQI, une différence de -8,87 points versus -6 points avec le MMF, soit une différence de -2,87 points, inférieur au seuil de pertinence clinique.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au Professeur Bernard Guilloit.

M. le Pr CLANET, pour la HAS.- Bonjour Bernard.

M. le Pr GUILLOT.- La chef de projet vous a donné l'essentiel des résultats de cette étude. Je vais revenir sur les points saillants de ce travail et de la place du rituximab maintenant acquis dans le traitement du pemphigus vulgaire.

Le pemphigus est une maladie rare, grave qui peut mettre en jeu le progressif vital et qui se manifeste par des bulles cutanées muqueuses sur peau saine avec une fragilité de la peau qui se décolle au moindre contact, qu'on appelle aussi le signe de Nikolsky. Les risques majeurs, c'est le risque de surinfection puisque les patients deviennent comme de grands brûlés. Tous les germes peuvent pénétrer à l'intérieur de l'organisme. Cela apporte aussi des déséquilibres hydroélectrolytiques et protéiques importants. D'autre part, il y a très souvent, à côté de la gêne muqueuse, une dénutrition majeure qui, si elle est durable, peut entraîner un affaiblissement, voire une cachexie.

C'est une maladie auto-immune spécifique d'organe avec des anticorps directement pathogènes dans les modèles expérimentaux. Ce sont des anticorps qui sont dirigés contre l'anti-desmoglérine 1 et l'anti-desmoglérine 3. Cette anti-desmoglérine a pour but de faire adhérer entre les cardinocytes de l'épiderme. Quand les anticorps se fixent, il n'y a plus d'adhésion intercellulaire et la peau se décolle. Le diagnostic est assez simple avec une clinique histologique et immunologique. On n'a pas de gros problèmes pour faire le diagnostic de ces malades.

La stratégie thérapeutique et les recommandations qui sont faites, un PNDS avait été publié en 2018 dans lequel le traitement de base est le rituximab et la corticothérapie générale forte et brève. C'était sur la foi de l'étude que vous aviez vue lors de la précédente évaluation de ce médicament où le rituximab plus la corticothérapie générale forte et brève faisait mieux qu'une corticothérapie forte mais prolongée, avec par ailleurs moins d'iatrogénies.

Dans le PNDS :

- La première ligne, c'était la corticothérapie générale, 1,5 à 2m/jour pendant au moins six semaines, avec une diminution progressive. Ce sont de très grosses zones de cortisone en cumulé.
- En deuxième ligne, si cette corticothérapie n'était pas suffisante, on rajoutait des immunosuppresseurs, parmi lesquels les méthotrexates, l'azathioprine, la cyclophosphamide, la micophénolate mofetil. Les plasmaphèreses ont été proposées également avec des résultats qui n'étaient pas nuls, mais il y a la lourdeur des plasmaphèreses.

Les comparateurs cliniquement pertinents, ce sont les immunosuppresseurs que je viens d'évoquer.

Est-ce que le besoin médical est couvert ? Il est partiellement couvert, mais manifestement il pourrait améliorer la prise en charge de ces patients. C'est ce que le rituximab va tenter de faire.

La population étudiée est une population représentative de la population pemphigique. Tous les cas, sauf un dans chaque bras, ont une forme modérée à sévère. Il n'y a qu'un cas léger, donc sur le nombre de patients, c'est négligeable. Le choix du comparateur, c'est le micophénolate mofetil. C'est une étude internationale. En France, ce n'est peut-être pas le plus utilisé, mais on n'a aucune raison de privilégier celui-là par rapport aux méthotrexates. C'est un comparateur pertinent et le seul comparateur adapté. Je rappelle que l'étude est une étude industrielle faite par le laboratoire qui commercialise le rituximab, alors que l'étude que vous aviez vue initialement était une étude académique française publiée dans le Lancet ou le New England, mais c'était une étude académique. On est passé sur une étude industrielle. En tout cas, le comparateur est parfaitement pertinent. Comme c'est international, c'est le micophénolate qui a été pris, cela ne pose pas de souci.

Le critère de jugement principal est extrêmement astringent puisqu'il demande une rémission complète de la maladie, c'est-à-dire plus de bulles cutanées et muqueuses pendant une période de 16 semaines sans corticothérapie résiduelle. Les patients n'ont plus de traitement et plus de lésions pendant au moins 16 semaines. C'est un critère très dur qui a été choisi qui donne toute sa valeur aux résultats fortement positifs que le chef de projet nous a montrés tout à l'heure.

Les critères de jugement secondaire hiérarchisés sont franchement intéressants puisqu'ils sont également positifs.

La quantité d'effets sur le total du groupe principal, 40 % de rémissions complètes prolongées sans corticothérapie versus 9,5 %, il n'y a pas besoin d'autres démonstrations pour voir la force de ce médicament dans cette situation.

Sur les critères de jugement hiérarchisés, il y a moins de corticothérapie, le taux de cortisone utilisée est plus faible. C'est important parce que le problème de ces maladies cutanées avec des bulles, c'est la cortico-dépendance et l'iatrogénie liée à la corticothérapie. Je vous rappelle que dans d'autres modèles, comme la Pemphigoïde bulleuse, l'iatrogénie est responsable de la majorité des décès de ces patients. C'est bien de diminuer la corticothérapie. 6 poussées chez les gens sous rituximab versus 44 chez les gens qui ne le sont pas. Je rappelle que les deux groupes sont équilibrés.

Pour ce qui est de la tolérance, vous connaissez le rituximab depuis longtemps. Il n'y a pas de nouveaux signaux apparus au cours de ces études. On les connaît, le risque infectieux par la mise à plat des TCIP. Il n'y a pas eu d'événements critiques qui sont apparus au cours de ces études.

En conclusion :

- L'apport thérapeutique du médicament, c'est un impact très fort sur la morbidité liée à la maladie, mais aussi à l'iatrogénie des corticoïdes.
- Sur l'organisation des soins, cela ne change pas grand-chose. Il faut faire la perfusion du rituximab, mais ce n'est pas un problème. Il n'y a pas d'impact sur l'organisation des soins.
- Sur la qualité de vie, le résultat est décevant parce qu'il y a certes une grosse diminution dans le groupe rituximab, mais il y a aussi une réduction dans le groupe micophénolate mofétil. Le différentiel entre les deux est d'un à quatre, c'est mitigé.
- La place du médicament dans la stratégie thérapeutique, c'est clair que le rituximab devient le traitement de première ligne du pemphigus en association avec une corticothérapie forte mais brève. Je vous rappelle qu'autrefois, on commençait par une corticothérapie forte et prolongée et si cela n'allait pas, on (inaudible son 4, 01'40'58) très clairement, la première ligne, c'est le rituximab et les corticothérapies fortes et brèves.
- La population cible, comme pour l'évaluation précédente, c'est une population de l'ordre de 600 patients proposés par le laboratoire qui paraît raisonnable compte tenu de la prévalence de la maladie qui est de 2,4 par million d'habitants.

Voilà ce que j'avais à vous dire sur le rituximab. Pour nous, c'est une révolution dans le traitement du pemphigus. On l'avait déjà évalué positivement il y a plus de trois ans. Je vous rappelle également qu'à l'époque, le laboratoire demandait une ASMR V et qu'on avait accordé une ASMR IV. Je suis évidemment à votre disposition pour répondre à d'éventuelles questions que vous pourriez avoir sur ce dossier.

M. le P^r CLANET, pour le HAS. - Merci Bernard. Il y a une question de Serge.

M. le D^r KOUZAN. - Bonjour Bernard. Deux questions plus ou moins liées. La première, c'est la durée du traitement par rituximab au long cours. Est-ce que le processus auto-immun va s'éteindre progressivement du fait de son histoire naturelle ou est-ce qu'il va falloir maintenir le rituximab plusieurs années ?

La deuxième question, quelles sont les stratégies envisagées actuellement pour améliorer le résultat qui est très bon. On voit qu'il y a encore 60 % de maladies encore évolutives au bout d'un an. Est-ce qu'il y a des combinaisons d'immunosuppresseurs, etc. ?

M. le P^r GUILLOT. - Sur la durée du rituximab, on est sur un protocole forte dose à 15 jours d'intervalle et on peut reprendre six mois plus tard. La durée est dictée par l'évolution clinique. Si on est en rémission complète, on ne refait plus de rituximab. Par contre, si on a des petits signes de rechute, on fait du rituximab. On peut s'aider, bien que ce ne soit pas absolument validé, par le taux des anticorps anti-desmoglérine qui sont un assez bon reflet de l'activité de la maladie. Si l'on voit des signes cliniques et des taux d'anticorps qui sont en train de remonter, très clairement, on aura tendance à reprendre deux perfusions de rituximab à 15 jours d'intervalle, c'est quelque d'assez précis.

La stratégie pour améliorer, les 60 % de patients qui ne répondent pas au critère de jugement principal sont des patients qui peuvent être très, très améliorés. Je rappelle que ce sont 16 semaines sans aucune poussée et sans corticothérapie générale, ce qui est un critère très dur. Ces patients, on les maintient soit avec une petite corticothérapie, soit éventuellement en refaisant des perfusions de rituximab.

On se méfie de l'association rituximab/immunosuppresseurs parce que c'est très délétère sur le plan immunologique, avec des risques infectieux qui peuvent être majeurs. On est assez prudents. Dans des cas complètement réfractaires, cela peut arriver de proposer du méthotrexate en plus. D'expérience, ce n'est pas très fréquent. On a une telle amélioration de la maladie avec éventuellement quelques lésions résiduelles qui faisait que ces patients n'étaient pas considérés comme répondeurs dans l'essai. Ce sont des lésions résiduelles qui n'ont pas tellement gêné les patients, une ou deux bulles sur la peau et de temps en temps, une simple fragilité qui répond à une corticothérapie locale, cela peut suffire. On ne va pas surtraiter ces patients.

Je ne sais pas si j'ai répondu. A la première question, je pense que j'ai répondu.

M. le D^r KOUZAN.- Parfaitement, merci.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- D'autres questions ? Merci Bernard. Je pense que tu nous as convaincus. Je ne crois pas que ce soit le dossier le plus difficile que nous ayons aujourd'hui.

M. le P^r GUILLOT.- Ce n'était pas le plus difficile à analyser. Dans la pratique, c'est un médicament qui a tellement révolutionné la vie de ces patients.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Merci à toi. Bonne journée.

Julien.

M. le D^r PÉRON.- J'ai juste une question d'ajustement. Ils demandent une ISP ?

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Oui.

M. le D^r PÉRON.- Vu la grande rareté de la maladie, est-ce que c'est justifié ?

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Il y a les deux, une amélioration de la morbi-mortalité et le parcours de soins. Cela diminue les corticoïdes.

M. DIATTA.- Nous avons fait évoluer la doctrine ISP justement par rapport à la rareté. Avant la modification de la doctrine 2018, la rareté jouait souvent en défaveur de la valorisation des médicaments qui apportaient un bénéfice, notamment dans les pathologies rares. Cela a évolué.

Un intervenant.- On n'entend pas en visioconférence.

M. DIATTA.- Excusez-moi. Je disais que la rareté de la maladie ne joue plus dans la détermination de l'ISP. Cela a évolué depuis 2018 avec la nouvelle doctrine. Pour valoriser les médicaments qui sont développés dans des situations de besoins non couverts, notamment dans les maladies rares, on a très peu d'alternatives. Ce qui compte, c'est la gravité de la maladie et l'impact sur la morbi-mortalité, indépendamment de la présence de la maladie lorsqu'il n'y a pas d'alternatives.

M. le D^r PÉRON.- Je suis un peu gêné avec la notion de santé publique, peu importe.

M. le P^r MERCIER.- Je voulais faire remarquer que le parcours de soins n'est pas tellement modifié dans le cas précis. Ils sont perfusés avec le rituximab. Ce n'est pas un médicament per os qui a transformé la situation.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Avec les nouveaux critères, cela compte.

M. DIATTA.- Madame la chef de projet, en termes d'impact sur le parcours de soins, qu'est-ce qu'on peut mettre en avant ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Ce qu'il y a en plus, c'est la baisse de la consommation de corticoïdes qui cette fois-ci a été démontrée. La qualité de vie, il y a un effet, -8 points, mais par rapport au MMF, ce n'est pas cliniquement pertinent. On peut noter que ce sont des perfusions, mais en matière d'entretien, c'est une perfusion tous les six mois.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- J'étais un peu surpris, on en avait discuté dans le bureau, sur le problème de la qualité de vie. C'est un médicament qui semble améliorer significativement, d'après ce que dit Bernard, mais cela ne transparaît pas sur une échelle de qualité de vie dans laquelle qu'il y a une petite amélioration, mais qui n'est pas pertinente. C'est bien cela, Madame la chef de projet ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Le médicament a un effet sur la qualité de vie puisqu'il diminue le score de huit points, mais face au MMF, la MMF fait -6 points. La différence entre les deux est de 2,87 points. C'est inférieur au seuil de pertinence clinique de quatre points.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- C'est étonnant, effectivement.

M. le P^r MERCIER.- D'un autre côté, ces patients apparemment, lorsqu'on arrête le rituximab, sont libres de toute maladie, ce qui sur le plan moral est extraordinaire.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Il y en a qui rechutent quand même.

M. le P^r MERCIER.- C'est vrai.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Il y a également une étude dont on aimerait avoir les résultats. Il y aura des résultats terminaux ou des éléments à suivre, Madame la chef de projet ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Je ne pense pas qu'il y aura d'autres études.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On avait évoqué la possibilité d'avoir des données de suivi à long terme.

Une chef de projet, pour la HAS.- Dans l'étude PEMPHIX, il y a un suivi supplémentaire de 48 semaines, mais il est destiné uniquement à évaluer la tolérance à long terme. Il n'y avait pas de critère de jugement d'efficacité.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On aimerait bien avoir ces résultats, mais cela ne changera rien.

Une chef de projet, pour la HAS.- Les données de tolérance comportaient ce suivi jusqu'à la semaine 48 après la fin de l'étude.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On ne peut pas savoir combien ont été retraités. On vote l'ISP, SMR et l'ASMR. L'ISP, je vous laisse décider. Le SMR et l'ASMR, on était favorable à la revendication du laboratoire. La question qu'on se posait, c'était par rapport au générique du rituximab, le biosimilaire du rituximab, là, c'est le MABTHERA, mais ils ont fait l'étude. Est-ce que c'est une façon de prolonger

un brevet ? Je ne sais pas. De toute façon, on vote.

M^{me} LUZIO.- On peut rappeler la demande du laboratoire ?

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- C'est une ISP, un SMR important et une ASMR III dans la stratégie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 21 votants :

- ISP : 11 voix contre, 10 voix pour ;
- SMR : 21 voix pour un SMR important ;
- ASMR : 21 voix pour une ASMR III.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Pas d'ISP, SMR important et une ASMR III.

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