



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 octobre 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. RINVOQ 15 — 30 — 45 mg (Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes) (upadacitinib hémihydraté) (CT-20260) — ABBVIE — Examen — Extension d'indication

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci de faire re-rentre Monsieur Bigard.

(D' Marc-André BIGARD rejoint la séance)

M. le Pr COCHAT, Président.- Re-bonjour Monsieur Bigard. On a RINVOQ dans le Crohn. Là aussi, je demande aussi bien aux chefs de projet qu'aux experts d'être le plus rapide possible, le plus concis possible aussi. On a comme expert Monsieur Bigard, Hugues Blondon, Sylvie Chevet.

Un chef de projet pour la HAS.- Il s'agit d'une extension d'indication de RINVOQ, toujours l'upadacitinib au dosage de 15, 30 et 45 milligrammes en comprimés. C'est une demande d'inscription en ville et à l'hôpital. L'indication AMM, c'est le traitement de la maladie de Crohn, active, modérée à sévère, chez les adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel ou à un agent biologique.

Le périmètre de l'indication sollicité par le laboratoire, c'est chez les patients qui sont en échec au traitement conventionnel, et à au moins un anti-TNF, ou ayant des contre-indications à ces traitements.

AMM par procédure européenne qui date de février 2022. A noter que c'est le premier anti-JAK dans cette indication, on y reviendra, qu'il est disponible par voie orale et qu'il est également indiqué dans le colite hémorragique, on l'a vu tout à l'heure.

Les revendications du laboratoire : un SMR important en troisième ligne et insuffisant dans le reste de l'indication ; une demande d'ASMR V dans la population précitée ; une reconnaissance d'un intérêt de santé publique. Le positionnement par le laboratoire de RINVOQ est : une nouvelle option thérapeutique pouvant être proposée à partir de la troisième ligne.

La stratégie thérapeutique après échec du traitement conventionnel en deuxième ligne est représentée par deux anti-TNF : l'infliximab et l'adalimumab, et en troisième ligne par trois médicaments : l'ustekinumab, STELARA, le vedolizumab, ENTYVIO, et récemment, on a vu le risankizumab, SKYRIZI, tous administrés par voie parentérale.

Les données disponibles. On a deux études d'induction et une étude d'entretien. À chaque fois, il s'agit d'études contrôlées, randomisées, en double aveugle, multicentriques. La première étude, l'étude U-EXCEED, se caractérise par l'inclusion de patients qui étaient en échec à au moins un anti-TNF, ce qu'ils appellent les Bio-IR, c'est la population qui correspond à la demande de prise en charge, et la population en général sur laquelle on se prononce, puisqu'on a une comparaison contre placebo.

Quant au choix du placebo, il est toujours discutable puisqu'il y a des comparateurs. Mais cette fois-ci il est à noter qu'il peut être utile d'avoir cette comparaison au placebo pour démontrer l'activité intrinsèque de cet anti-JAK, sachant que deux autres ont échoué dans cette indication.

Concernant les critères de jugement, il s'agissait de la rémission clinique selon PRO et la réponse endoscopique évaluée à la semaine 12 pour les études d'induction, et à la semaine 52 pour l'étude d'entretien. Les critères ont été évalués, méthodologiquement, c'est correct. Il y a des critères secondaires avec une analyse qui cherche à éviter le risque de faux positif. On a des critères cliniques, endoscopiques et de qualité de vie.

Les résultats contre placebo pour l'étude U-EXCEED. C'est le premier médicament de cette classe qui démontre son efficacité en comparaison au placebo. Première remarque. Deuxième remarque, la taille d'effet est cliniquement pertinente. Les experts vont le préciser. Enfin, on note aussi que l'on a des données sur la qualité de vie évaluée au score IBDQ, qui est spécifique de la maladie, et un score de fatigue, la fatigue étant rapportée fréquemment par des patients dans cette pathologie.

Pour l'étude d'induction U-EXCEL, qui « mélangeait » des patients naïfs et non naïfs, à un traitement notamment par anti-TNF, qui représentait environ un patient sur deux pour les naïfs, nous sommes dans une analyse exploratoire, les résultats sont cohérents avec ceux de l'étude d'induction.

Quant à l'étude d'entretien, là, on est rendu à une analyse exploratoire chez les Bio-IR, qui représente néanmoins 60 % de l'effectif, donc une majorité, puisque l'étude a inclus des patients qui provenaient des deux études précédentes. Les résultats dans ce sous-groupe sont cohérents avec ceux de la population globale, avec une supériorité établie contre placebo, y compris sur la qualité de vie, avec des qualités de démonstration un peu moindres, étant donné ces analyses en sous-groupe, dans la population d'intérêt.

Les points de discussion, c'est qu'il existe des alternatives de deuxième ligne, les anti-TNF qui sont disponibles depuis longtemps. Finalement, on ne dispose que d'une seule étude qui a ciblé ces patients, c'est l'étude U-EXCEED où le choix du placebo était légitime. La demande de restriction du remboursement aux seuls patients en échec au traitement conventionnel et aux anti-TNF est cohérente.

Par ailleurs, les données cliniques ne permettent pas de situer l'intérêt thérapeutique de RINVOQ en comparaison aux autres traitements disponibles en troisième ligne. On dispose de deux comparaisons indirectes, dont une qui a été réalisée par le laboratoire, qui a été vue par Sylvie Chevret. Difficile de conclure de façon robuste, mais elle suggère un intérêt de RINVOQ par rapport notamment à l'ustekinumab, STELARA et au risankizumab, SKYRIZI, qui sont de bons comparateurs. La place de l'upadacitinib ne peut être clairement précisée par rapport aux autres traitements de troisième ligne.

Enfin, le recul d'utilisation dans cette indication, évidemment, est faible. Je vous renvoie à la discussion précédente. On peut noter qu'il y a eu trois cancers dans l'étude d'entretien, rapportés dans les groupes qui recevaient le traitement *versus* aucun groupe placebo.

Enfin, le PRAC a considéré que les restrictions s'appliquaient à toutes les indications, y compris celles-ci.

Voilà pour la présentation.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci. Je vous passe la parole, Monsieur Bigard.

M. le Pr BIGARD. - Je veux vous dire tout d'abord que c'est un gros dossier, parce qu'on a tout de même des essais contrôlés, randomisés, de grande taille. On a un essai spécifique chez les patients ayant reçu une biothérapie, ce qui n'est pas le cas avec les autres médicaments que l'on a déjà évalués. C'est souvent une partie de l'essai, simplement, un sous-groupe. On a des résultats qui sont tout de même très positifs. On a des résultats en termes de rémission clinique, alors que quelques fois on avait des résultats en termes de réponse clinique, qui est bien sûr un critère bien inférieur. Là, on a des résultats dans l'essai principal sur les patients qui ont reçu une biothérapie dans l'essai U-EXCEED, avec une différence avec le placebo de 26 %. C'est une différence vraiment importante en termes de rémission clinique à S12. Je suis assez convaincu de la supériorité par rapport au placebo.

Cette supériorité par rapport au placebo n'était pas évidente puisque, comme l'a rappelé le chef de projet, les deux autres anti-JAK essayés dans cette pathologie n'ont pas abouti à des résultats positifs. Pour XELJANZ, ça s'est cassé la figure en phase II, avec deux essais de phase II qui étaient négatifs. Le JYSELEA, ils sont allés en phase III après des essais de phase II qui étaient plutôt positifs, mais sur 1 374 patients, qui est une série importante, ils n'ont pas trouvé de différence avec le placebo.

Si on a un traitement par voie orale, parce que c'est le premier traitement par voie orale, ce sera l'anti-JAK et cet anti-JAK sera uniquement, a priori, RINVOQ, les autres l'ont abandonné, et on n'en voit pas d'autres arriver. Quand on regarde par rapport aux autres médicaments que l'on a après les anti-TNF, on a le STELARA qui a dans son dossier une différence de 12 % pour la réponse clinique. Pour ENTYVIO, on n'a pas de différence pour la réponse clinique entre placebo et ENTYVIO. Ils ont eu une AMM, on ne sait pas trop comment, sûrement dans la force des anti-TNF.

Un médicament que l'on peut vraiment comparer en termes de résultats, c'est le SKYRIZI, risankizumab, où on a une différence pour la rémission clinique, le même critère que pour RINVOQ de 22 % à S12, est de 23 à 28 % pour la réponse endoscopique.

Mon avis, c'est que c'est un médicament intéressant, d'une part parce qu'il est par voie orale, d'autre part parce qu'il donne des résultats franchement positifs par rapport au placebo, et le placebo était justifié vu les résultats des autres anti-JAK. Bien sûr, il y a le problème de la tolérance qui fait que ce médicament, à mon sens, devrait être en traitement de dernière

intention, c'est-à-dire après échec des anti-TNF de l'ustékinumab, STELARA et du SKYRIZI, et ne devrait pas être indiqué juste après les anti-TNF.

Par contre, l'apport est important chez les malades qui sont souvent en impasse thérapeutique. J'en ai discuté avec un certain nombre de collègues qui disent qu'effectivement, ils ont été absolument surpris, quelquefois des gens qui avaient tout eu, et qui ont répondu de façon assez rapide parce que ce qui caractérise ces médicaments, c'est la rapidité d'effet. C'est un traitement un peu de sauvetage.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci. Hugues Bourdon.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT. - Je vais être très rapide, puisque je ne peux faire que répéter ce qu'ont dit le chef de projet et Monsieur Bigard.

C'est un médicament qui, dans le Crohn, a fait l'objet d'un développement parfaitement bien mené, avec des essais tout à fait robustes. Il a montré dans ce cadre un effet cliniquement tout à fait pertinent, sur des critères bien valides, à la fois de qualité de vie et de réponses endoscopiques. C'est un médicament qui, contre le placebo, montre clairement une place importante dans la maladie de Crohn.

Dans le cadre de ces essais, qui ont compris à peu près 2 000 patients en tout, avec une surveillance qui n'a pas dépassé un an, il n'y a pas d'événements indésirables très particuliers. Mais comme l'a souligné le chef de projet, il y a tout de même quelques cas de cancer dans cette période d'un an qui ne sont pas observés avec le placebo.

Deux points à noter. Le premier, c'est que dans la ligne revendiquée par le laboratoire, il n'y a pas de comparaison aux comparateurs pertinents qui existent. Le deuxième point dont nous avons longuement discuté ce matin, c'est que ce médicament est un anti-JAK, et donc à titre prudentiel, il fait l'objet de toutes les réserves concernant la classe des anti-JAK en termes de tolérance et de surrisques potentiels, comme nous l'avons vu d'infection, de cancer, d'événements cardiovasculaires et de décès.

Je suis entièrement d'accord avec la proposition de Monsieur Bigard pour s'aligner sur ce qu'on a dit ce matin pour la rectocolite hémorragique, c'est-à-dire plutôt de le réserver au dernier recours, au moins dans un premier temps. Parce que peut-être que la suite nous montrera que cet effet, qui est potentiellement un effet de classe, ne l'est pas, et qu'il y a des différences entre les molécules. Là on ne peut pas le dire, donc je pense qu'à titre prudentiel, il faut le maintenir en dernier recours.

Mais dans ce cadre, étant donné la quantité d'effets et l'absence de comparateurs, si on le réserve en dernier recours, je suggère une ASMR IV. Étant donné les réserves sur la tolérance, bien entendu, je ne vois pas de place à un ISP malgré l'effet rapide, malgré la voie orale.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci. Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je vais aller rapidement, puisque c'est une méta-analyse en réseau qui est présentée avec des comparaisons au traitement biologique de ces

anti-JAK, avec des analyses qui sont faites parfois stratifiées selon la population. Étaient-ils naïfs de produits biologiques ou pas ? J'irai plus vite à la conclusion des auteurs eux-mêmes qui disent que c'est limité par le non-respect de l'hypothèse de transitivité, puisqu'ils disent eux-mêmes que cela doit être interprété avec prudence, dans la mesure où selon les études, seuls les patients naïfs de traitement ont été inclus. Dans les études les plus récentes, il y a davantage de patients réfractaires à deux lignes de traitement, on ne peut donc pas supposer que tout malade aurait pu être inclus dans tous les essais. Eux-mêmes mettent en avant les limites de ces études, ce n'est donc pas la peine que je les détaille.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci. Et il y a l'association AFA-CROHN.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT. - AFA-CROHN-RCH. C'est une association qui s'occupe des MICI, qui est forte de 8 000 membres, 25 000 sympathisants et 270 bénévoles actifs. Elle est agréée par le Ministère de la Santé.

À partir d'études qu'elle a menées en 2016 et 2021, je passe assez vite, mais l'impact de la maladie peut être évidemment très important et très conséquent. On apprend d'ailleurs que 9 % des patients en 2016 ont fait l'objet d'un licenciement. La fatigue est très présente, on l'a dit, renoncement à des projets d'enfants, etc.

Ce qui compte, c'est la chirurgie en perspective, puisque 5 % des malades de Crohn ont une stomie définitive, mais surtout la moitié se voit proposer de la chirurgie, avec évidemment beaucoup d'angoisse à ce niveau, malgré les traitements actuels.

L'association souligne que l'arrivée des biothérapies depuis 25 ans a été une véritable révolution, elle les cite, mais que le taux d'efficacité dans les biothérapies baisse de 50 % de patients en rémission, et seulement un tiers atteindra la cicatrisation muqueuse. Un patient sur cinq aura une rémission profonde. Pour elle, l'enjeu des prochaines années est d'augmenter l'offre thérapeutique.

Elle trouve que l'indication d'un anti-JAK dans le traitement de la maladie de Crohn, active, modérée et sévère, chez les patients adultes est une première pour les malades de Crohn. Elle conclut en disant que : pour être totalement rassuré, il faudra davantage d'études pour mieux étayer la tolérance et regarder si l'upadacitinib est différent des autres anti-JAK, notamment sur les effets secondaires cardiovasculaires.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Y a-t-il des questions ? Hugues.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT. - Je voulais juste rajouter quelque chose, parce que l'intervention de l'association France Crohn laisserait à penser que la chirurgie est un échec thérapeutique dans tous les cas. Or la littérature récente semble tout de même montrer que dans certains cas de maladies de Crohn, notamment localisées à l'iléite terminale, la chirurgie, en termes de qualité de vie et de bénéfice à moyen et long termes, pourrait être tout à fait alternative aux biothérapies et aux traitements médicaux. C'est un peu une nouveauté dans la façon d'envisager la maladie Crohn actuellement. Je ne sais pas si Monsieur Bigard partage cet avis.

M. le Pr BIGARD.- Je dirais que la chirurgie, c'est à la fois un échec et un bénéfice. Un échec, parce que se faire opérer pour un patient, ce n'est jamais très drôle. On opère souvent des sténoses de l'iléite terminale. C'est un bénéfice parce que les patients ont leur vie complètement transformée. Ils ont souvent attendu la chirurgie, ils ont reculé, et tout d'un coup, ils se retrouvent avec un transit quasiment normal, avec une disparition des douleurs abdominales. C'est également un bénéfice. Là, je suis d'avis qu'il ne faut pas la diaboliser, mais il faut connaître que 50 % des patients sont opérés au cours de leur évolution de maladie de Crohn et que les traitements, les biothérapies notamment, n'ont pas fait reculer ce chiffre.

Ils ont probablement décalé l'heure de la chirurgie, mais ils n'ont pas fait reculer ce chiffre de façon péremptoire. Il y a des essais positifs, des essais négatifs, mais c'est toujours du rétrospectif. La chirurgie, il ne faut pas la diaboliser.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- À l'inverse, il y a une étude relativement récente d'une grande cohorte récente qui montre que la chirurgie précoce dans les iléites de Crohn peut obtenir des bénéfices à long terme supérieurs aux traitements médicaux. C'est quelque chose de nouveau et d'intéressant.

M. le Pr BIGARD.- Le problème, c'est la récurrence après chirurgie. Comment l'éviter ? Là, il y a de nouveau une place probablement aux biothérapies. Il y a des patients qui vont récidiver rapidement et qui vont être réopérés et réopérés, qui vont terminer que par un gain de course, ça arrive aussi. On ne peut pas savoir quand on opère un patient d'une sténose des glandes terminales comment ça va évoluer dans les 10 ou 20 prochaines années ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci pour ces commentaires intéressants. Oui, Serge.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'ai une petite question à nos deux experts. Vous parliez de rapidité d'action. Je voulais savoir si, pour éviter des expositions au long cours inutiles, il y a des conseils pour faire un contrôle clinique à je ne sais quel intervalle, qui permettrait d'interrompre le médicament si tel ou tel symptôme, ou critère n'était pas atteint.

M. le Pr BIGARD.- La tendance des gastro-entérologues, actuellement, c'est effectivement de regarder si leur traitement fonctionne, notamment par une IRM par exemple, qui est un traitement que l'on peut répéter sans irradiation et sans endoscopie. Mais la tendance n'est pas trop à arrêter les traitements. La tendance est à se dire que si ça marche bien, on continue. C'est plutôt ça, je pense.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Justement, ma question, c'est si ça ne marche pas.

M. le Pr BIGARD.- Si ça ne marche pas, on optimise. Parce que dans tous ces essais, ce qu'on n'a pas vu, c'est l'optimisation. C'est-à-dire qu'on sait qu'un traitement, notamment pour les anti-TNF, quand ça ne marche pas à telle dose, on double la dose, on quadruple la dose, avant de passer à une autre stratégie. La surveillance permet d'optimiser et d'associer de l'azathioprine, que s'il n'y en a pas eu au départ. Maintenant, il y a tout de même un essai qui s'appelle VEGA, où on associe deux biothérapies. La tendance est plutôt d'optimiser ou

d'associer les traitements. Parce qu'on sait que si on garde une évolution inflammatoire, on va aller vers des complications, et notamment des sténoses et des fistules.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. Je crois qu'il n'y a pas d'autres questions ni commentaires.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ajouterai peut-être juste que dans la maladie de Crohn, l'évaluation est un peu moins simple que dans la rectocolite, et que quand arrête le traitement pour futilité, la réponse est c'est simple que ça.

M. le Pr BIGARD.- Il ne faut pas oublier que la maladie de Crohn est une maladie transmurale et n'est pas une maladie muqueuse comme la RCH, qui est facile à surveiller, facile à biopsier. Là, c'est plus compliqué. Il faut des méthodes d'imagerie généralement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci Monsieur Bigard. Cette fois-ci, c'est bon, on vous libère. Merci beaucoup et bonne fin de journée.

(D^r Marc-André BIGARD quitte la séance)

M. le Pr COCHAT, Président.- Ils ont beaucoup connecté et déconnecté aujourd'hui. On a eu une belle matinée. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires sur le Crohn ? OK. Je vous propose de voter. Le Bureau était favorable à pas d'ISP déjà, SMR important, ASMR V en dernière de traitement. Si vous êtes d'accord, je vous laisse chacun voter. Il faut faire un miroir pour les non-dernières lignes de traitement, sauf si vous voulez mettre autre chose qu'insuffisant, mais ce ne serait pas très logique. Le miroir ne veut pas dire insuffisant. Le miroir veut dire que c'est un vote qui est habituellement en miroir, donc opposé. L'expérience fait que c'est souvent un miroir, mais on pourrait très bien concevoir que vous ne disiez pas que c'est insuffisant en miroir.

Stéphanie, je te laisse démarrer. Il faut vous prononcer sur l'ISP aussi.

M. le Dr LACON, membre de la CT.- Sur quel élément ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, on n'était pas favorable à l'ISP. Il n'y a pas d'argument.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. 22 voix contre un ISP, 22 voix pour important. Pour le niveau d'ASMR, 20 voix pour le niveau V, 2 voix pour le niveau IV, et pour le miroir, 22 insuffisant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci.