



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 janvier 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. ENTYVIO – Réévaluation du SMR

M^{me} GATTULLI pour la HAS. – Tous les membres peuvent assister à l'examen et au vote.

(L'expert entre en séance.)

M. LE PRÉSIDENT. – Nous passons au dossier ENTYVIO. Nous accueillons le professeur Bigard comme expert externe. [REDACTED] nous expose le sujet rapidement.

[REDACTED], **pour la HAS.** – ENTYVIO : le principe actif est le védolizumab, c'est un médicament que la Commission a déjà vu. Il s'agit d'une demande de réévaluation à l'initiative du laboratoire. Il souhaite que la Commission réévalue le SMR et l'ASMR du védolizumab dans une de ses indications, le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère. Pour rappel, le produit est indiqué chez l'adulte chez les patients présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou naïf d'anti-TNF.

Lorsque la Commission avait évalué ce médicament dont l'AMM date de 2014, la Commission ayant rendu un avis en janvier 2015, elle avait limité le SMR important aux patients en échec aux traitements conventionnels et aux anti-TNF. Faute de comparaison directe du védolizumab à un anti-TNF, elle avait considéré que sa place par rapport aux anti-TNF ne pouvait pas être précisée et que le SMR dans ces conditions était insuffisant. En pratique, le produit n'était pas remboursé dans cette situation.

À ce jour, ENTYVIO est pris en charge en cours des GHS dans l'indication que j'ai citée chez les patients en échec des traitements conventionnels, c'est-à-dire corticoïdes immunosuppresseurs, et des anti-TNF.

Concernant le besoin médical dans la RCH, il est partiellement couvert.

Concernant les comparateurs du médicament, ce sont des anti-TNF.

Concernant les données disponibles fournies par le laboratoire, principalement, nous avons deux types de données dans ce dossier. On a une nouvelle étude clinique de supériorité, VARSITY, dans laquelle le védolizumab administré par voie intraveineuse a été comparé à l'adalimumab, un anti-TNF administré par voie sous-cutanée, chez les patients ayant une rectocolite hémorragique active modérée à sévère.

Nous avons également les résultats finaux d'une étude de tolérance, Gemini LTS, non comparative, chez les patients qui avaient tous le védolizumab pour une maladie inflammatoire du côlon et non pas spécifiquement une rectocolite hémorragique. Nous avons une actualisation des données de pharmacovigilance.

En un mot, l'étude VARSITY est multicentrique ayant inclus 771 patients randomisés en deux groupes pour avoir soit l'adalimumab soit le védolizumab. 31 % des patients ont arrêté prématurément l'étude, principalement en raison d'une réponse clinique insuffisante. À l'inclusion, l'ancienneté de la maladie était d'environ sept ans. La majorité des patients avait

une forme sévère de rectocolite hémorragique. La majorité des patients étaient naïfs de traitement par anti-TNF avant leur inclusion. Environ un tiers utilisait des corticoïdes oraux à leur inclusion.

Un point important dans la méthodologie, aucun ajustement de doses dans les deux groupes n'était autorisé dans le protocole.

Le critère principal de jugement de cette étude était la rémission clinique à la 52^e semaine, clairement définie dans le protocole. Il y aura des éclaircissements si besoin.

Il y avait aussi des critères secondaires. Parmi ces critères secondaires, deux étaient des critères secondaires avec prise en compte globale du risque alpha, dont Michel Guérat a rappelé l'importance récemment. Ces deux critères de jugement secondaire hiérarchisés ont été analysés dans l'ordre suivant : la cicatrisation muqueuse puis la rémission clinique avec arrêt des corticoïdes.

Sur les données d'efficacité, nous avons les données de qualité de vie. C'était un critère secondaire.

À la semaine 52, la supériorité du védolizumab a été démontrée en termes de rémission clinique et de cicatrisation muqueuse. Les quantités d'effet apparaissent dans le document et seront discutées ensuite. L'étude concernait une population naïve ou non, avec majoritairement des patients naïfs. Une analyse en sous-groupe était prévue au protocole chez les patients spécifiquement naïfs d'anti-TNF. Selon ces résultats, la supériorité est confirmée dans ce groupe qui fait l'objet de la réévaluation d'aujourd'hui.

Concernant le troisième critère de jugement, le pourcentage de patients ayant une rémission clinique sans corticoïde, il n'y a pas de supériorité démontrée en faveur du védolizumab. C'est le contraire.

Sur la qualité de vie, les analyses suggèrent un bénéfice pour les patients, sachant que ce sont des critères secondaires.

Concernant les données de tolérance de l'étude VARSITY, la proportion de patients ayant eu un effet indésirable était plus élevée dans le groupe adalimumab que dans le groupe védolizumab (22,17 %). Le taux d'incidence d'infections ajusté en fonction de l'exposition était plus faible dans le groupe védolizumab que dans le groupe adalimumab. C'est également le cas pour les infections graves. Aucun cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive n'a été rapporté avec le védolizumab dans cette étude.

Sur les données à long terme, il y a deux types de données. Il y a les données non comparatives issues du suivi des patients recevant ENTYVIO pour une maladie inflammatoire du côlon. Elles concernent 894 patients atteints de rectocolite hémorragique. La majorité des patients ont un suivi d'exposition équivalent à deux ans. Environ un quart des patients ont un suivi d'exposition équivalent à six ans. Le principal motif d'arrêt de traitement pour ces patients, c'est la survenue d'un événement indésirable. Nous avons aussi l'aggravation de la maladie. Les infections respiratoires, gastro-intestinales et abdominales ont été plus fréquemment rapportées chez les patients en échec d'un traitement par anti-TNF. Il n'y a

aucun signal de tolérance qui apparaît dans cette étude. En revanche, on a des réactions liées à l'injection rapportées chez 4 % des patients atteints de RCH.

Les données actualisées de pharmacovigilance ne font pas ressortir d'élément nouveau.

Concernant les incertitudes qui vont sûrement faire l'objet des discussions maintenant, il y a l'appréciation de la quantité d'effet, qui par ailleurs doit être discutée en tenant compte de la posologie des médicaments prescrits, dans la mesure où aucune optimisation de doses n'était possible dans l'étude VARSITY dans les deux groupes.

Autre élément de réflexion, un des critères de jugement, la rémission clinique sans corticoïde, est un critère cliniquement relevant qui n'est pas en faveur du védolizumab. On n'a pas trouvé d'explication à cela. Enfin, il faut rappeler que les effets à long terme des deux médicaments, adalimumab et védolizumab, en termes de résection colique ne sont pas établis. Enfin, il faut noter que le védolizumab a une action sélective sur l'intestin contrairement aux anti-TNF, ce qui peut être un avantage en termes d'effets indésirables mais ce qui peut limiter son intérêt dans les formes extra-intestinales. Je pense que M. Bigard va en parler.

Les revendications du laboratoire, c'est un SMR important et non plus insuffisant chez les patients naïfs d'anti-TNF, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique. Le laboratoire considère que le médicament a un ISP. Il y a une réévaluation de la population cible si on intègre la population qui est en échec au traitement conventionnel, avec une estimation d'environ 10 000 patients concernés.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci beaucoup.

M. le Pr BIGARD. - C'est une étude qui a passionné les gastro-entérologues, car c'est la première fois que nous avons une comparaison de deux biothérapies. Elle a fait couler beaucoup d'encre et de salive. Elle est bien faite du point de vue méthodologique, même si je ne suis pas méthodologiste. Elle a comparé deux traitements à leur posologie normale, sans adaptation des doses. Clairement, il apparaît une supériorité du védolizumab : supériorité en rémission clinique d'environ 10 %. On peut juger que c'est beaucoup ou pas beaucoup. Supériorité en termes de cicatrisation muqueuse, ce qui est important pour le gastro-entérologue. Avec une cicatrisation muqueuse, nous avons moins de risques de récurrence, de nouvelle flambée de RCH. La différence varie de 12 % jusqu'à environ 14 % chez les naïfs d'anti-TNF (13,6 exactement).

Le second critère de jugement, c'est la rémission clinique sans corticoïde. Là, on n'a pas de différence. Il y en a plutôt plus sous védolizumab. Pourquoi ? Les auteurs, dans leur papier du *New England*, disent qu'ils ne savent pas. Nous avons tous les plus grands spécialistes des MICI dans ces papiers et ils n'ont pas d'explication. J'ai l'impression que ce qui a joué, c'est qu'il n'y avait pas de schéma de décroissance de corticothérapie. C'était dans les deux groupes. Mais dans tous les essais de phase III dont nous disposons avec anti-TNF, on disait que si, à la huitième semaine, une amélioration clinique était obtenue et que les gens étaient sous corticoïdes, il faut diminuer les corticoïdes. Là, c'est laissé à l'appréciation du gastro-entérologue et du malade. Nous avons tendance à moins diminuer les corticoïdes. Les patients disent : « Je suis bien, je garde 5 mg. » Il n'y a pas de différence, mais quand nous

regardons les doses de corticoïdes à la fin, elles sont extrêmement faibles, ceci peut expliquer cela. Je n'en suis pas certain. On dit que la réduction médiane de la dose de corticoïdes était plus importante sous védolizumab (-10 mg) alors que sous adalimumab (-7 mg), donc pas de différence significative. Il y a ce point qui demeure inexpliqué.

Il y a un autre critère, la rémission histologique. Nous n'avions jamais cela dans les essais. Le but ultime, c'est la cicatrisation histologique. La RCH, c'est une maladie muqueuse. Nous n'aurons jamais ce critère dans la maladie de Crohn, qui est une maladie transmurale. Là, c'est une maladie muqueuse, dont quand on voit une cicatrisation endoscopique, nous savons que c'est cicatrisé. Dans la maladie de Crohn, il peut y avoir cicatrisation de la muqueuse et derrière une fistule qui se développe. Là, ce n'est pas le cas. Là, nous avons une différence importante en termes de cicatrisation de muqueuse. C'est une rémission histologique avec un double aveugle : 37,6 % des cas du groupe védolizumab et 19 % dans le groupe adalimumab, donc une différence de 17 %.

C'est un critère dur. Ce n'est pas le but de l'essai la rémission histologique, mais c'est un critère assez dur qui va dans le sens du reste.

Les données de tolérance sont bonnes. Nous savons que la tolérance est bonne avec le védolizumab. Il y a beaucoup moins d'anticorps anti-médicament. Dans le groupe védolizumab, on a 7,6 % d'anticorps anti-médicament qui se développent et dans le groupe adalimumab, 59,1 %. Cela explique dans l'utilisation habituelle que l'on fait du védolizumab, lorsque les gens réagissent et qu'ils vont bien, souvent, l'effet se maintient et nous n'avons pas d'épuisement comme avec l'infliximab.

Cet essai est en faveur du védolizumab.

Les critiques : le choix du comparateur. Pourquoi ne pas avoir pris l'infliximab, qui est le comparateur historique ? Cela aurait obligé à faire deux perfusions intraveineuses, ce qui n'est pas facile. Surtout, nous savons que l'infliximab a de meilleurs résultats quand il est associé à l'azathioprine. Il y a de meilleurs résultats cliniques, moins d'anticorps anti-médicament. Cela obligeait à mettre un double placebo. Dans le groupe infliximab, il fallait mettre de l'azathioprine, alors qu'on sait que 20 % des gens ne le supporteraient pas. Si j'avais fait infliximab seul, dans la Commission, nous dirions : « On sait que c'est avec azathioprine qu'il a les meilleurs résultats. Vous avez essayé de faire une étude en votre faveur. »

L'adalimumab, c'est une molécule dont on n'a pas prouvé qu'elle est inférieure à l'infliximab et elle est d'ailleurs la plus employée actuellement dans les RCH.

L'absence d'optimisation des doses : actuellement, pas loin de la moitié des patients vont avoir une dose optimisée au bout d'un moment, aussi bien avec adalimumab qu'avec le védolizumab ou l'infliximab (avec toutes les biothérapies). C'était probablement difficile à manier et nous avons la même chose dans les deux groupes. Il n'y a pas un groupe optimisé très fréquemment et un pas du tout. Dans la littérature, si nous comparons, nous avons à peu près les mêmes taux d'optimisation.

Il y a deux mois à un congrès européen de gastro-entérologie, un essai non publié a été rapporté. Un pharmacologue « un peu fou », il y a quelques années, a sorti un papier au congrès américain montrant que plus nous mettions de produits anti-TNF, meilleurs étaient les résultats. Il a traité une courbe. Cela allait vers les 100 %. Le papier n'a jamais été publié. Il est en abstract mais pas complet.

Le laboratoire qui fait adalimumab a dit : « Très bien, nous allons assez d'avoir une dose un peu supérieure. » Ils n'ont pas négocié. Ils ont fait un essai, aussi bien dans le Crohn que dans le RCH (je prends les résultats du Crohn), comparant un schéma standard qui aboutit à donner 300 mg d'adalimumab en six semaines à un schéma renforcé qui aboutit à donner 720 mg en six semaines, chez 852 patients. Il n'y avait aucune différence de résultats.

Mettre une très forte dose dès le début, cela ne change pas. Nous avons l'impression que la posologie d'adalimumab actuelle est bonne. Des gens ont besoin d'une augmentation au cours du temps, mais nous ne sommes pas sous dosés en adalimumab.

Il y a une autre chose étonnante. Si on avait demandé aux spécialistes des MICI au début de l'essai si on trouverait cela, 99 % auraient dit non. Cela semble agir plus rapidement. On avait l'impression cliniquement que l'adalimumab maintenant son action satisfaisante mais avait du mal à se mettre en route. Là, au contraire, il y a déjà une différence à semaine 14. Il n'y a pas de rémission, puisque l'on n'avait pas d'appréciation endoscopique. Mais il y a une réponse clinique 67 % versus 45 %. Pour les patients ayant une endoscopie, pour la rémission clinique, on avait 26 versus 21. En tout cas, ce n'est pas plus lent. Ce n'était pas du tout attendu par les spécialistes des MICI.

On a une différence de 10 %, qui est statistiquement significative et qui me semble cliniquement également significative. Cela fait que je pense qu'un SMR doit être réévalué à la lueur de cette étude. L'ASMR V ou IV, cela dépendra de vos discussions.

M. LE PRÉSIDENT.- Qui seront basées sur le rapport de l'expert. Merci pour ces renseignements.

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous avez insisté sur les anticorps présents. Sont-ils neutralisants ?

M. le P^r BIGARD.- Oui. Quand nous diminuons, avec l'azathioprine, la fréquence des anticorps, nous augmentons l'action.

M^{me} le D^r DEGOS.- Le but est d'éviter les colectomies.

M. le P^r BIGARD.- Cela n'a jamais été obtenu par aucun médicament. Sur les statistiques actuelles, nous sommes à 10 % de colectomie à 10 ou 12 ans (cela dépend des statistiques, mais sur les études de population).

M^{me} le D^r DEGOS.- On améliore la qualité de vie, mais on n'améliore pas le pronostic à long terme de la maladie.

M. le P^r BIGARD.- Non. Mais pour les indications de colectomies, il y a les indications de colectomies rapides, immédiates (dans les 15 jours). Ce sont les formes graves. Dans ces formes-là, il faut utiliser l'infliximab avec une durée d'action plus courte. Il faudra continuer

à utiliser l'infliximab qui est le seul médicament qui a fait l'objet d'un essai comparatif paru dans le *Lancet* versus ciclosporine (la ciclosporine n'a pas l'AMM, mais c'est la molécule de référence dans les colites aiguës graves) et qui a montré une efficacité non différente de celle de la ciclosporine.

Dans cette indication, il y aura toujours ces médicaments et la colectomie. Puis, il y a des indications de colectomie chez des patients qui vont bien mais qui développent au bout de 10 ou 12 ans des lésions pré-néoplasiques. Comme ils sont surveillés endoscopiquement, s'il y a des lésions de dysplasie sévère multifocale dans plusieurs années, on leur fait une colectomie alors que les patients vont bien. On leur fait une colectomie totale, car on sait qu'ils vont évoluer vers le cancer.

Dans les indications, il y a les patients en aigu qui peuvent avoir besoin d'une chirurgie rapide, ceux qui résistent à tous les traitements (et il y a d'autres traitements que les anti-TNF), et ces patients qui vont développer des lésions pré-néoplasiques. Il n'est pas montré de diminution du taux de colectomie depuis une vingtaine d'années.

M. le P^r CLANET.- Le neurologue s'intéresse au risque de leuco-encéphalopathie multifocale progressive. J'aurai deux questions sur le sujet. Avez-vous le recul suffisant actuellement pour vous assurer que ce risque-là n'existe pas ?

Par ailleurs, le védolizumab, c'est un anti- $\alpha 4\beta 7$. L'adalimumab qui donne des leuco-encéphalopathies multifocales, c'est un anti- $\alpha 4\beta 1$ mais il a une réactivité croisée avec l' $\alpha 4\beta 7$. Y a-t-il des études d'immunologie et de pharmacologie montrant qu'en utilisant le védolizumab, nous n'avons pas d'effet sur le passage des lymphocytes au niveau de la barrière hématoencéphalique.

M. le P^r BIGARD.- Il y a eu des essais avec des ponctions lombaires où on étudiait cela dans le liquide céphalo-rachidien. On n'a rien trouvé d'alarmant. Quand le TYSABRI a été employé dans la maladie de Crohn, il y a eu des cas rapidement. À l'époque, c'était un cas sur 3000 patients. Le cas plus célèbre est paru dans le *New England* avec des images spectaculaires de Louvain. Nous avons maintenant plus d'une dizaine d'années de recul avec le védolizumab. À ma connaissance, il n'y a eu aucun cas répertorié. Nous sommes plutôt rassurés, car cela était utilisé à grande échelle et dans beaucoup de pays. Nous sommes plutôt rassurés.

M. le P^r GUEYFFIER.- Merci pour ce rapport très éclairant.

Vous dites qu'il n'y a pas d'explication et que cela a été une surprise dans la communauté. C'était un essai lancé en 2015 et il y avait une planification des risques statistiques indiquant que les gens qui étaient extrêmement devins ou prophètes avaient prévu les résultats. Ils tombent très près des résultats qu'ils avaient prévus dans la planification de l'étude.

Ils font allusion très brièvement, dans l'étude du *New England*, sur l'argumentaire. Il n'y avait pas de comparaison directe dans cette pathologie, mais il y avait des comparaisons directes entre médicaments de ce type dans le domaine rhumatologique, dans la polyarthrite rhumatoïde. Y a-t-il des informations sur des comparaisons directes dans d'autres domaines ?

M. le P^r BIGARD.- Je n'ai pas dit qu'ils n'avaient pas prévu les résultats, j'ai dit qu'il n'avait pas prévu les résultats en termes de rapidité d'action. Nous savions que cela marchait bien, mais nous pensions que c'était un peu plus long. C'était une surprise de voir que c'était plutôt plus rapide. Les collègues étaient tous un peu étonnés.

M. le D^r BLONDON.- Merci pour ce rapport très clair dans lequel vous avez bien précisé les données de l'étude VARSITY et les incertitudes sur le comparateur, l'optimisation et les résultats un peu surprenants en termes de rémission sans corticoïdes qui sont quand même nettement en défaveur du bras expérimental, même si l'intervalle de confiance flirte avec 1. C'est un taux de rémission sans corticoïdes qui est double avec l'adalimumab par rapport au védolizumab. C'est un résultat très interpellant, même si nous n'avons pas d'explication très claire.

La difficulté avec l'étude, c'est que nous pouvons considérer qu'elle valide clairement, à mon sens, l'utilisation du védolizumab en première ligne de biothérapie, à l'instar des anti-TNF. Reste le problème de savoir (et vous avez été prudent en termes d'AMM) si nous pouvons considérer qu'il y a une supériorité, vis-à-vis des anti-TNF, comme revendiquée dans l'intitulé de l'AMM, sur ces données qui concernent spécifiquement l'adalimumab à dose non optimisée avec des résultats un peu balancés.

M. le P^r BIGARD.- Je pense que nous avons une étude qui montre une supériorité. Est-ce qu'une étude suffit à faire le printemps ? Peut-être pas. Nous avons beaucoup de contacts avec les collègues étrangers. Dans beaucoup de pays, il n'y a jamais eu ce problème, et dès le début, ils ont le remboursement au même titre que les anti-TNF. Il y a des pays où ils ont tout de suite été remboursés en première ligne de biothérapie.

Je sais qu'en Belgique, majoritairement, les gastro-entérologues utilisent l'ENTYVIO en première ligne. Est-ce lié à un bon marketing du laboratoire ? Cela fait plusieurs années. Au début, ils étaient prudents. Il y a des avantages théoriques, notamment en termes d'effets indésirables. Pour les anti-TNF, souvent les gens craignent les infections graves. Là, du fait du mécanisme d'action colique, nous avons probablement moins de risques d'infections graves. C'est un point positif. Inversement, nous voyons plus d'infections intestinales, mais pas graves. Cela prouve une action sur le côlon.

Des gens disent que par sécurité, ils aiment le védolizumab. L'effet se maintient sur plusieurs années quand on a trouvé la posologie. Il y a des pays où les gastro-entérologues sont convaincus de l'utiliser avant l'infliximab.

M. le D^r BLONDON.- Sur les effets secondaires, nous avons une impression d'une tendance à moins d'effets secondaires infectieux. Le RCP mentionne les mêmes contre-indications et les mêmes précautions d'emploi que pour les anti-TNF, notamment le risque infectieux et le risque d'antécédent de cancer.

Il y a un mécanisme des anti-intégrines au niveau colique. Ne pensez-vous pas qu'il y a un risque potentiel d'augmentation à moyen ou long terme du risque néoplasique colique avec ces médicaments, puisque cela fait partie des risques connus des vieilles RCH ?

M. le P^r BIGARD.- Je n'ai pas la réponse à cette question. L'étude est sûrement difficile à mener. Ce n'est pas extrêmement fréquent. Ces cancers apparaissent au bout de 10, 15 ou 20 ans. Je ne sais pas comment répondre à la question.

M. LE PRÉSIDENT.- Pourquoi penses-tu que cela peut augmenter le risque de cancer ?

M. le D^r BLONDON.- Il y a une inhibition de l'immunité spécifiquement au niveau de l'organe du côlon.

M. LE PRÉSIDENT.- Sans autre question, merci beaucoup pour cet exposé vraiment très clair.

(L'expert quitte la séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Vous avez la parole. Je pense que nous avons eu un exposé vraiment clair, montrant l'intérêt de cette étude VARSITY mais aussi les limites. Nous écoutons l'avis de l'association de patients.

M^{me} SIMONIN.- Merci.

C'est l'AFA RCH et Crohn qui a contribué. C'est une association agréée du système de santé. Ils nous décrivent ce que l'on a décrit là : 125 000 patients atteints en 2018 de RCH en France avec un pic de diagnostic entre 15 et 30 ans et après 60 ans. Cela se traduit par des douleurs abdominales, des diarrhées sanglantes, une fatigue, un rythme quotidien altéré.

Ils décrivent une quinzaine de selles diurnes et nocturnes avec une vie sociale complètement altérée. L'impact sur la vie professionnelle : il y a 9 % de licenciements liés à la maladie. Il y a beaucoup de mise en invalidité. Il y a tout le côté social en conséquence de la maladie.

Puis, ils passent sur les traitements et reprennent la colectomie totale avec la réalisation d'un réservoir de grêle. Ils disent que c'est après 10 et 25 ans à 30 % des patients qui le subissent.

Ensuite, ils décrivent le montage chirurgical avec le réservoir qui entraîne parfois des pochites. C'est un effet secondaire : inflammation secondaire de la poche de grêle. Il reste une altération de la qualité de vie puisqu'on a encore entre six et huit selles par jour.

Les anti-TNF, biothérapies et immunosuppresseurs : ils décrivent les traitements et passent à ENTYVIO. Plus un patient sur deux a une réponse au traitement à la semaine 14. Ça décrit un peu l'étude qui nous a été présentée.

Sur la tolérance, 40 % disent qu'ils ont ressenti des effets secondaires et 60 % aucun effet secondaire. Sur les 40 % qui ressentent les effets secondaires, 73 % estiment que les effets indésirables ressentis n'affectent pas ou peu les capacités physiques. 77 % estiment que les effets indésirables ressentis d'ENTYVIO n'affectent pas du tout ou peu d'activité de loisirs. Donc ils arrivent à reprendre une vie quasi normale. 70 % des patients estiment que les effets indésirables ressentis de l'ENTYVIO n'affectent pas du tout ou peu les tâches du quotidien.

En synthèse, la RCH est une maladie très handicapante. Il y a le ressenti des patients, le verbatim qui peut être un peu surprenant, notamment sur la perfusion par rapport à la voie sous-cutanée. Au regard des améliorations de leur état de santé, ils sont prêts à faire une perfusion tous les deux ou trois mois. Cela ne les dérange pas au regard de la qualité de vie et de la vie qu'ils récupèrent par rapport aux anti-TNF.

La RCH est une maladie handicapante qui touche les gens jeunes, potentiellement sévères, amenant à un isolement de la vie sociale. La colectomie totale amène son lot de complications, dont la fertilité qui diminue de 50 % chez la jeune femme en cas de laparotomie. Dans les essais cliniques, le védolizumab est plus efficace quand les patients n'ont jamais reçu d'anti-TNF. La non-infériorité bien démontrée du védolizumab par rapport à l'adalimumab, dans l'étude VARSITY, plaide en la faveur d'une indication en première ligne des biothérapies dans la RCH.

Dans la vraie vie, les patients semblent bien tolérer le médicament, non contraignant par rapport à la prise en charge au regard des effets positifs.

M. LE PRÉSIDENT. - Il y a des indices de qualité de vie qui ne sont pas encore très solides. Il n'y a pas de robustesse des paramètres qui permettent de dire qu'il y a une amélioration de la qualité de vie. Ce n'est pas très solide. C'est dommage. Sinon, ce serait sorti.

M. le P^r GUEYFFIER. - Tu as souligné le gap dans le mauvais sens pour la rémission de la corticodépendance. Comment considérer cela ? Est-ce négligeable ou pas tant que cela par rapport aux autres bénéfices hiérarchiquement plus élevés dans l'analyse statistique ? Dans la pertinence clinique, ce n'est pas évident.

M. le D^r BLONDON. - Je vais repositionner de façon plus globale. L'étude et le dossier me posent problème. Sur une étude clinique bien faite, nous allons changer notre paradigme c'est-à-dire que nous allons être amenés à mettre le védolizumab, qui était un traitement en cas d'échec des anti-TNF, en première ligne.

Des anti-TNF, il faut rappeler qu'il y en a trois. Il y a l'infliximab, l'adalimumab et le golimumab, utilisés en pratique clinique. Nous ne sommes pas complètement certains qu'ils soient équivalents en termes d'efficacité dans la RCH. C'est très controversé. Il n'y a pas d'étude head to head, mais quelques travaux suggèrent que l'infliximab pourrait être supérieur à l'adalimumab dans cette indication.

Or, le changement de paradigme que nous allons avoir avec l'introduction du védolizumab en première ligne, ce sera non pas contre l'adalimumab comme dans l'étude, mais à l'instar de tous les autres anti-TNF alpha.

C'est sans doute problématique. Il n'a pas été comparé aux autres anti-TNF alpha. Cette étude pose les soucis bien signalés par M. Bigard : le fait qu'il n'y ait pas eu d'optimisation de l'adalimumab. Or, dans 50 % des cas, on optimise le traitement dans la RCH. 20 % des patients étaient en échec d'un autre anti-TNF alpha. Nous savons que ces patients répondent moins bien aux autres anti-TNF alpha. Cela fait que dans le groupe comparateur, il y avait un petit défaut d'efficacité que nous acceptons. Enfin, il y a le résultat qui a une pertinence clinique importante, la rémission sans corticoïde chez les patients à la base sous

corticoïde (un peu plus de 100 patients dans chaque bras). L'étude était stratifiée sur la prise de corticoïdes initiale. C'est un élément cliniquement très pertinent.

Le seul but des traitements de fond dans les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif, c'est de sevrer des corticoïdes. Sinon, les corticoïdes, c'est le meilleur traitement aigu. C'est le but. Si nous ne parvenons pas à démontrer que nous réussissons à induire une rémission sans corticoïde, c'est embêtant. Les chiffres sont quand même très différents. Il y a 20 % de rémission sans corticoïdes à un an dans le groupe adalimumab contre 10 % seulement dans le groupe védolizumab. C'est clairement problématique.

Pour résumer toutes ces données un peu contradictoires, pas si simples que nous pourrions le croire en disant que c'est une grosse et belle étude positive sur son critère principal, les choses sont plus complexes que moi pour cela, surtout que cela va introduire un changement de pratique. Je pense bien sûr qu'il faut garder ce médicament et sans doute en première ligne en alternative. Les cliniciens jugeront de la pertinence du choix des traitements. Le vrai point, c'est l'ASMR. J'ai vu que dans son rapport, M. Bigard proposait une ASMR de niveau IV. Il a été déjà plus nuancé oralement tout à l'heure. Je pense personnellement que sur toutes ces données, il est quand même difficile de dire qu'il y a une supériorité claire contre tous les anti-TNF alpha. Il est difficile à titre personnel de donner une ASMR de niveau IV.

M. LE PRÉSIDENT.- Les faiblesses, pour toi, c'est essentiellement le problème des corticoïdes. C'est 10 versus 20 %. Tu as raison de le souligner.

M^{me} le D^r DEGOS.- Bigard a bien insisté sur la guérison histologique de la muqueuse. Or est-ce que ce n'est pas démontré avec les autres ? C'est le but du jeu.

M. le D^r BLONDON.- Je ne sais pas si c'est totalement pertinent ni complètement démontré.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est démontré par des biopsies dans l'étude.

M. le D^r BLONDON.- Sur le bénéfice sur l'histoire de la maladie.

M^{me} le D^r DEGOS.- Finalement, l'histoire de la maladie, c'est la colectomie à la fin du jeu. Il a quand même dit...

M. le D^r BLONDON.- Les colectomies sont rares.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il a dit que cette guérison histologique pesait lourd pour lui.

M. le D^r BLONDON.- Il n'est pas complètement démontré que ce soit un objectif thérapeutique. C'est un sujet de discussion encore actuellement entre gastro-entérologues. Est-ce que cela doit être un objectif thérapeutique ? Faut-il optimiser le traitement pour obtenir cela ? Ce n'est pas clair.

M. LE PRÉSIDENT.- Est-ce intéressant ou pas, sans que ce soit un objectif à proprement parler ?

M. le D^r BLONDON.- C'est un élément qui plaide pour l'efficacité, mais ce n'est pas un objectif.

M^{me} SIMONIN.- Je dirais que plus il y a de lésions (c'est le ressenti des patients, des associations), plus il y a des effets diarrhéiques. Donc, la cicatrisation des lésions, à mon avis, a un impact sur la qualité de vie des patients.

[REDACTED], pour la HAS.- Sans interférer sur les discussions, juste rappeler que l'étude est bien faite méthodologiquement, c'est-à-dire qu'il y a des critères de jugement qui permettent de tirer des conclusions. C'est avec l'étude, c'est assez fort. Et il y a les critères secondaires qui sont exploratoires.

Le laboratoire a bien intégré la règle de jeu. Il y a un critère principal, des critères secondaires d'intérêt clinique avec une gestion du risque alpha, donc nous pouvons conclure. Le reste est exploratoire, comme la qualité de vie. Du coup, la rémission histologique est un critère très relevant, mais je ne suis pas sûr que l'on puisse appuyer dans la rédaction la décision d'une valeur ajoutée par rapport aux anti-TNF sur ce résultat qui est exploratoire. Sauf si je suis désavoué par les méthodologistes, il me semble qu'il n'y a pas de démonstration.

M. le D^r KOUZAN.- Est-ce que dans le dossier il y a une deuxième étude ? Les faux positifs peuvent être générés par le fait que quand on fait deux, le p devient $0,05 \times 2$.

Deuxième question, où en sont les guidelines des gastro-entérologues sur la hiérarchisation des deux médicaments ?

M. le D^r BLONDON.- Sur la première question, à ma connaissance, il n'y a pas d'autres études. Mais il faut regarder clinicalement.

Sur les guidelines, pour l'instant, je pense que ce n'est pas intégré, mais cela va l'être en première ligne. Comme le disait M. Bigard, c'est utilisé ailleurs en première ligne.

Sur le fait d'utiliser en première ligne, nous pouvons difficilement aller contre. Il y a une seule étude, mais elle est bien faite. Le vrai point, à mon sens, c'est : est-ce un progrès en première ligne ? pouvons-nous affirmer, objectiver, que c'est un progrès ? Y a-t-il une augmentation du Service Médical Rendu par rapport aux anti-TNF ou pas ? J'insiste : pour ma part, ce n'est pas démontré.

M^{me} le D^r DEGOS.- Les autres, il faut les donner avec de l'azathioprine, non tolérée par 20 % des patients. Ce n'est pas négligeable.

M. le D^r BLONDON.- C'est la pratique. Les guidelines américaines sont balancées sur le fait d'utiliser l'azathioprine ou pas avec l'infliximab. Ce n'est pas systématique d'utiliser l'azathioprine avec l'infliximab. Par ailleurs, l'infliximab est donné pour une durée limitée. On le donne environ un an à l'induction du traitement pour diminuer la survenue des anticorps. Ce n'est pas un traitement prolongé en association.

M^{me} le D^r DEGOS.- L'intolérance à l'azathioprine est susceptible d'apparaître rapidement.

M. le D^r BLONDON.- Les effets secondaires sont précoces, sauf les effets hématologiques qui sont prolongés tout au long de la durée. Les pancréatites, etc., c'est rare. C'est vrai pour l'infliximab et non pas le golimumab.

M. le P^r CLANET.- Nous comprenons que tu es un expert et que tu évalues ça de façon plus subtile que nous. Mais nous sommes face à une étude bien faite sur laquelle il y a des critères principaux démontrant que c'est supérieur aux anti-TNF. Tu dis que ce n'est peut-être pas le bon anti-TNF, mais il n'y a pas d'étude pour démontrer qu'un anti-TNF est supérieur à l'autre. Nous sommes confrontés à des données qui sont là.

Avons-nous besoin de deux études dans ce contexte pour éventuellement modifier les stratégies ou sommes-nous dans une situation où nous pouvons considérer grâce à l'étude qu'il y a une certaine supériorité par rapport aux anti-TNF ?

C'est la question.

M^{me} SIMONIN.- Par rapport à l'étude, il est noté que ceux qui ont l'ENTYVIO sans avoir eu les anti-TNF avant, ENTYVIO fonctionne mieux ? D'accord.

[REDACTED], pour la HAS.- Une remarque. L'étude n'est pas par rapport aux anti-TNF mais par rapport à l'adalimumab. Vous n'êtes pas obligés de vous prononcer par rapport aux anti-TNF, vous pouvez vous prononcer par rapport à l'adalimumab.

M^{me} le D^r DEGOS.- On ne peut pas raisonner par rapport à autre chose que l'adalimumab.

M. le D^r KOUZAN.- Sur la tolérance, je n'ai peut-être pas bien écouté, mais comme c'est une anti-alpha intégrée, il n'y a aucun cas de leuco-encéphalopathie reporté ?

M. le P^r CLANET.- J'ai posé la question longuement et on m'a répondu longuement.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai mal écouté.

Dans le papier du *New England*, à la fin, ils disent qu'ils ne pouvaient pas faire d'intensification de dose parce que c'était en double aveugle. Mais il y a une étude avec le védolizumab, le M27, qui est en train d'évaluer cela : caractériser l'effet de doses plus fortes sur les résultats d'efficacité. Il y a une étude en cours. Il y a védolizumab et adalimumab, mais c'est une autre étude.

M. le D^r BINARD.- Personnellement, je trouve que l'absence d'optimisation du traitement par adalimumab est un vrai problème dans cette étude. L'optimisation de l'adalimumab dans la RCH est assez bien démontrée. C'est comme dire que l'on traite une polyarthrite, on met du méthotrexate à 10 mg et on ne se permet pas de monter à 15 mg et on fait une étude par rapport au méthotrexate à 20 mg. On va montrer une supériorité par rapport au méthotrexate 10 mg. En pratique courante, on optimise des doses d'adalimumab dans cette pathologie. Là, il est difficile de dire. Ce n'est pas le traitement optimal actuel de la RCH.

M. LE PRÉSIDENT.- L'adalimumab n'a pas été donné n'importe comment à n'importe quelle posologie.

M. Le D^r BINARD.- Il a été sous-donné par rapport à ce que pourrait être fait, par rapport à ce qui est fait en pratique courante actuellement.

[REDACTED], pour la HAS.- Sur l'optimisation des doses, c'était un sujet au moment de l'évaluation. J'ai questionné le laboratoire. J'ai sollicité M. Bigard sur la question. Vous avez entendu Monsieur Bigard. Le laboratoire a fait une réponse. Il a fait état de données de la littérature. Les études ne sont pas forcément publiées, donc il faut être prudent sur l'interprétation de ces données. Il y a la pratique où 50 % des patients ont cette optimisation qui est prévue dans le RCP. Après, la démonstration qu'il y ait un bénéfice au védolizumab semble être bien établie. Pour l'adalimumab, c'est moins clair que l'optimisation de dose profite au patient. M. Bigard le rapportait.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela n'a pas été fait, mais selon M. Bigard, ce n'était pas très important.

M. le D^r BLONDON.- Je ne partage pas tout à fait cette opinion. Si le laboratoire a fait modifier le RCP, il y a un ou deux ans, pour introduire cette possibilité d'optimisation des doses. C'est qu'il y avait des datas qui montraient qu'en pratique clinique, l'optimisation des doses était nécessaire.

L'étude pharmacologique dont il a parlé est très générale et ne concerne pas la pratique. En pratique, c'est 50 % des gens optimisés.

M. Le D^r BINARD.- Je ne pense pas que l'EMA ait modifié le RCP sans données.

M. le P^r GUEYFFIER.- Je tempère un peu l'enthousiasme de Michel qui dit que l'étude est bien faite, certes, mais que c'est une étude montrant la supériorité. C'est la supériorité sur le premier critère de jugement, mais l'infériorité sur le troisième. Or, dans les critères de jugement, deux sont cliniquement pertinents : la rémission ; l'amélioration endoscopique, ce n'est pas un critère cliniquement pertinent ; et le troisième critère cliniquement pertinent, la corticodépendance, va dans le mauvais sens. J'ai l'impression que l'on a des gains mais qui s'équilibrent. Ce n'est pas pertinent de dire qu'il y a un bénéfice indiscutable.

Je rejoins la proposition de Hugues pour ne pas le mettre en supériorité sur l'ASMR par rapport aux autres. Cela ne me paraît pas logique. Il y a des gains. Le problème de la corticodépendance n'est pas mince. Autoriser sur le même plan que les anti-TNF mais pas avec un avantage très clair, cela me paraît une logique très raisonnable.

M. LE PRÉSIDENT.- Le problème de la corticodépendance a interpellé aussi l'expert.

M. le P^r GUILLOT.- À ce point de la discussion, le vote d'ASMR, leur objectif n'est pas de faire des recommandations d'utilisation, mais cela peut être lu dans ce sens.

Valoriser l'ENTYVIO par rapport aux anti-TNF, pour le praticien, cela veut dire qu'aujourd'hui, pour un patient avec une RCH, la première intention d'une biothérapie, c'est ENTYVIO, parce que nous aurions la démonstration d'une supériorité.

Aujourd'hui, nous avons une démonstration formelle, dans le cadre de l'essai, mais avec trois grosses incertitudes. La première, c'est l'universalité de l'efficacité des anti-TNF. Même

si nous n'avons pas de face à face entre REMICADE et HUMIRA, je ne suis pas certain que ce soit exactement la même chose.

Deux, on a le problème de l'optimisation thérapeutique. C'est une des grosses faiblesses de l'étude, même si nous comprenons pourquoi cela s'est passé comme cela.

La troisième chose, c'est le problème de la corticodépendance.

Aujourd'hui, nous évoluons beaucoup sur le positionnement de la molécule par rapport aux anti-TNF. Mettre un IV, cela veut dire que ça devient la molécule de référence aux anti-TNF. Mettre un V, ça veut dire qu'on laisse aux praticiens le choix de commencer par l'un ou l'autre, cela me paraît raisonnable.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous ne pouvons qu'être sensibles aux arguments des uns et des autres.

Nous passons au vote. Le laboratoire demande SMR important et ASMR IV dans la stratégie.

Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité (17 voix).

Pour l'ASMR, nous avons beaucoup discuté (de l'étude, des conséquences, avec les limites de l'essai).

Qui est pour un ASMR IV ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 4 voix

ASMR V : 13 voix

Le laboratoire demande un ISP. Vous connaissez les critères. Ce n'est peut-être pas la peine de les rappeler.

M. le D^r KOUZAN.- Est-ce que les anti-TNF l'ont ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- La revendication du laboratoire, c'est un ISP au même titre que les anti-TNF. Je pense à REMICADE. C'est mieux. Ce n'était pas la même grille.

M. le P^r GUILLOT.- L'ENTYVIO, c'est une perfusion intraveineuse. Le comparateur, HUMIRA, c'est transcutané. En termes de parcours de soin, nous ne sommes pas dans le même état d'esprit. REMICADE, l'autre anti-TNF, c'est aussi par perfusion intraveineuse, mais ce n'est pas comparé. C'est difficile de l'assimiler au REMICADE.

M^{me} le D^r DEGOS.- HUMIRA, c'est hôpital de jour ?

M. le D^r BLONDON.- Non, à la maison par le patient. HUMIRA, c'est toutes les deux semaines. La perfusion d'ENTYVIO, c'est tous les deux mois (huit semaines) mais par perfusion hospitalière en hôpital de jour.

██████████, **pour la HAS.-** Je peux vous lire ce que la Commission avait décidé en 2015 quand elle avait évalué ENTYVIO.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est caduc.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est dans Crohn ?

██████████, **pour la HAS.-** Non, c'était dans la RCH. Elle avait évalué les deux situations, naïf ou pas naïf d'anti-TNF. Je peux lire le détail.

« En conséquence, dans l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt en santé publique supplémentaire pour ENTYVIO à l'exception des patients en échec aux anti-TNF. »

Un paragraphe dit : « La réponse au besoin de santé publique identifié que pourrait apporter la spécialité ENTYVIO, en tant qu'alternative thérapeutique supplémentaire, ne devrait donc être que très limitée, essentiellement aux patients en échec aux anti-TNF alpha. »

Les choses évoluent. Nous pouvons aller chercher des patients en échec au traitement conventionnel. Cela devient une alternative aux anti-TNF.

M^{me} KONE, pour la HAS.- L'avis HUMIRA dans la RCH précise qu'en l'état actuel des connaissances (cela date de 2012), l'intérêt en santé publique attendu pour la spécialité HUMIRA dans cette indication ne peut être évalué par rapport aux alternatives existantes. L'avis ne dit donc pas s'il y a un ISP.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous n'allons pas adopter le projet d'avis et nous allons contrôler cette histoire d'ISP avec tous les anti-TNF. Il ne faudrait pas être discordant, surtout que le laboratoire le souligne. Par contre, pour SMR, ASMR, nous figeons et nous revoyons l'ISP lors de l'adoption de l'avis.

