



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 mars 2020

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 – Audition

(Les représentants de Takeda rejoignent la visioconférence.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons le quorum.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous accueillons les laboratoires Takeda pour ENTYVIO. Bienvenue au sein de cette commission dématérialisée. Je vous laisse vous présenter.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Le laboratoire a fait un partage d'écran. Nous n'en avons pas besoin. Il faut l'arrêter.

M. LE PRÉSIDENT.- Est-ce que les représentants des laboratoires Takeda sont présents ?

M. le D^r MARQUET (Takeda).- Je suis le Docteur Thierry Marquet.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous êtes accompagné de qui ?

M. le D^r MARQUET (Takeda).- Du Professeur Xavier Hébuterne.

M. le P^r HÉBUTERNE, pour Takeda.- Oui, bonjour. Je suis présent. Nous pouvons commencer.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous avez la parole. Le chef de projet va présenter le dossier et nous vous cédon la parole.

M. le D^r MARQUET (Takeda).- Très bien, Monsieur le Président.

[REDACTED], pour la HAS.- La Commission a rendu le 5 février un avis pour ENTYVIO dans le traitement de la rectocolite hémorragique. Pour rappel, la Commission s'était prononcée une première fois en 2015 pour ce médicament notamment dans cette indication. Elle avait conclu à un SMR insuffisant chez les patients naïfs d'anti-TNF faute d'une comparaison directe.

Depuis, une étude contrôlée randomisée contre un anti-TNF a été effectuée, l'étude VARSITY. Ce sont les résultats de cette étude dont la Commission a pris connaissance.

Suite à la Commission du 5 février, la Commission a considéré que le SMR était important, que le médicament était un médicament de deuxième ligne après échec du traitement conventionnel. Elle a octroyé une ASMR V, qui est l'objet de l'audition d'aujourd'hui.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous avez la parole pendant une durée maximale de 15 minutes et nous poserons quelques questions sans doute.

M. le D^r MARQUET (Takeda).- Merci Monsieur le Président. Je suis Thierry Marquet. Je dirige l'accès chez Takeda. La situation est exceptionnelle et avec tout ce que vous avez à faire dans ce

cadre particulier, nous vous remercions de nous offrir cette écoute et de proposer cette audition par visioconférence. J'espère que la technique sera avec nous. Cela a l'air d'être le cas.

Je suis accompagné par le Professeur Xavier Hébuterne du CHU de Nice et de deux collaborateurs des laboratoires Takeda, qui sont avec nous, en ce moment.

Diapositive suivante... je ne les vois pas.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Ne vous inquiétez pas, nous avons reçu vos slides et nous avons la présentation. Vous pouvez y aller.

M. le D^r MARQUET (Takeda).- Dans son avis de 2015, la Commission regrette l'absence d'une étude comparative. Takeda a mis en place dès 2015 une étude au design de supériorité versus HUMIRA dans le traitement de la rectocolite hémorragique. C'est la fameuse étude VARSITY qui est, comme cela vient d'être rappelé, au cœur de cette évaluation.

Diapositive suivante. Dans le périmètre de remboursement que ce projet d'avis propose, et au regard des résultats de cette étude, ENTYBIO nous semble approuver une ASMR de niveau IV par rapport à HUMIRA, comparateur pertinent de cet essai.

C'est sans plus attendre que je cède la parole au Professeur Xavier Hébuterne du CHU de NICE.

M. le P^r HÉBUTERNE, pour Takeda.- Merci beaucoup. Bonjour Mesdames et Messieurs. Merci de nous auditionner dans ces conditions particulières. Heureux de ne pas avoir à me déplacer dans le contexte difficile.

Je me présente. Je suis chef de service de gastro-entérologie nutrition au CHU de Nice. Nous sommes particulièrement impliqués dans la prise en charge des maladies inflammatoires intestinales avec une cohorte d'environ 2500 patients. Dans ce contexte, nous avons développé deux expertises particulières : la prise en charge globale des patients, le développement d'éducation thérapeutique. Je suis cofondateur avec l'association de malades François Aupetit, d'une association du développement de l'éducation thérapeutique des malades atteints de MICI en France et également de la recherche clinique que nous développons énormément.

Sur la diapositive suivante, un bref rappel sur la stratégie thérapeutique de la rectocolite hémorragique. 60 à 70 % des patients sont pris en charge correctement par un traitement finalement bien toléré, qui sont les 5-aminosalicylates, un traitement qui n'a pas d'impact sur l'immunité, au prix parfois d'une cure de corticoïdes. Dans ce contexte, on autorise une cure de corticoïdes courte par an.

20 à 30 % des patients nécessitent un traitement soit immunosuppresseur (azathioprine, méthotrexate) soit anti-TNF sous-cutanés (l'intraveineux étant réservée pour les formes graves) et le védolizumab et plus récemment les anti-JAK.

10 % de nos malades vont devoir être opérés. Il y a encore des besoins non couverts dans cette pathologie qui est souvent imprévisible. Les objectifs thérapeutiques sont avant tout l'amélioration des symptômes. Cela a été très simplifié. Nous avons deux types de symptômes : le nombre de selles et la présence de sang dans les selles. L'objectif est d'obtenir une rémission clinique avec des définitions précises avec un score Mayo inférieur à 2 et de plus en plus, on insiste sur la cicatrisation muqueuse, car on sait qu'elle est associée à un meilleur pronostic, moins de handicaps fonctionnels, une amélioration de la qualité de vie, une diminution du nombre d'hospitalisation et probablement une diminution du risque de colectomie et de cancer.

Dans le suivi de nos malades, maintenant, il est recommandé, quand on introduit un traitement biologique, entre 9 et 12 mois, de réaliser une endoscopie pour vérifier la cicatrisation endoscopique et de plus en plus la cicatrisation histologique qui semble être le Graal, même si c'est encore discuté et que nous manquons d'étude. Mais cela évolue.

Nous essayons de modifier l'histoire naturelle de la maladie.

J'en viens à l'étude face-to-face, qui était réclamée. En gastro-entérologie, cela fait 20 ans que nous en réclamons. Grâce à celle-là, nous allons en avoir d'autres. Nous comparé le védolizumab à l'adalimumab selon la posologie recommandée par les AMM avec un traitement d'entretien, qui le traitement d'entretien classique sans optimisation à 300 mg toutes les huit semaines pour védolizumab et 40 mg toutes les deux semaines pour adalimumab.

Nous pouvons discuter de certains points : d'abord le comparateur. Nous voyons les discussions dans le board qui a mis en place l'étude. Pourquoi ne pas se comparer à l'infliximab, qui semble un anti-TNF un peu supérieur ? C'était difficile. Aujourd'hui, on ne peut pas utiliser l'infliximab en monothérapie. Il fallait associer à l'IMUREL, sinon nous avons trop de pertes d'efficacité et d'effets secondaires dus au développement des anticorps anti-infliximab. Cela aurait pénalisé le bras infliximab. Nous avons tous les effets secondaires de l'IMUREL. 15 % des patients arrêtent l'IMUREL dans les premiers à deux mois pour les intolérances digestives, pancréatites, allergies.

Le deuxième point, c'est l'absence d'optimisation. Pourquoi ne pas optimiser comme dans la vraie vie ? C'est un choix fait pour comparer strictement les molécules. Il pénalise clairement les résultats à la semaine 52, mais de manière identique dans les deux groupes. Sur notre cohorte de patients, nous avons à peu près 60 % de nos patients traités à une double dose (40 mg par semaine ou 80 mg toutes les deux semaines). Sous védolizumab, c'est à peu près pareil, ils reçoivent toutes les quatre à six semaines.

Sur le critère principal, la rémission clinique, comme vous pouvez le voir, le critère principal est obtenu. 31 % des patients sont en rémission clinique à la semaine 52 sous védolizumab contre 22,5 % dans le groupe adalimumab. Les résultats sont identiques dans la population bio-naïve, à peu près 80 % de la population de l'étude.

J'ai parlé d'endoscopie. Nous pensons que c'est important. Voilà ce que nous observons. Les carrés A et B du haut, c'est la rémission endoscopique, avec un score Mayo de 0 ou 1. Les carrés

C et D, ce sont les malades actifs avec un score Mayo 2 ou 3, un score extrêmement simple pour évaluer l'endoscopie dans la rectocolite hémorragique.

Sur ce critère secondaire hiérarchisé, la cicatrisation muqueuse, vous voyez qu'il y a aussi une différence claire en faveur du védolizumab, qui approche les 39 %, par rapport à l'adalimumab à 27,7 %. Les résultats sont similaires dans la population bio-naïve. Cela suggère que nous pourrions avoir une meilleure fonctionnalité à long terme.

Autre critère secondaire hiérarchisé, la rémission sans corticoïde chez les patients ayant des corticoïdes au début de l'étude à une posologie maximale de 30 mg par jour. Il y avait 231 patients. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes. Nous avons l'impression que, numériquement, c'est plus élevé dans le bras adalimumab, mais la différence n'est pas significative.

Ces résultats sont très bas et largement inférieurs à ceux que l'on observe dans les études pivot, notamment l'étude GEMINI qui a permis l'AMM pour le védolizumab. Le taux de cicatrisation endoscopique à un an était de l'ordre de 32 ou 33 %. C'est inférieur.

Une explication, c'est qu'il n'y avait pas de décroissance des corticoïdes imposée. Elle était laissée au libre choix, finalement, du médecin avec son patient.

Autre point important, c'est finalement l'arrêt de l'étude pour inefficacité. Nous avons 41 patients dans le groupe védolizumab contre 82 dans le groupe adalimumab. C'est le double arrêt pour inefficacité. Tous les patients qui ont arrêté pour inefficacité ont eu des corticoïdes en cours d'étude. Une RCH, c'est ça : nous avons des poussées qui nécessitent la mise en place d'une corticothérapie.

Sur le critère exploratoire, la population sans corticoïde semaine 52, nous avons les mêmes résultats de rémission clinique supérieure dans le groupe védolizumab par rapport à l'adalimumab.

Sur la rémission histologique, les résultats sont assez impressionnants, même si ce critère reste exploratoire. Il y a une différence nette sur la cicatrisation endoscopique sur ce score de Roberts inférieur à 3 en faveur du védolizumab : 37,6 % contre 19,9 %. Nous avons les mêmes résultats dans la population bio-naïve et dans la population en échec d'anti-TNF. C'est plus spectaculaire. Le bras adalimumab n'obtient pas les 10 %. Cela présage d'un meilleur pronostic à long terme.

Je voudrais vous montrer cette diapositive qui représente plus la vraie vie. Nous l'observons tous les jours quand nous traitons les patients. C'est la réponse clinique. Les patients reviennent en consultation avec moins de diarrhées et pratiquement plus de rectorragies. Sur des taux beaucoup plus élevés, nous sommes à 60 ou 70 % de réponse, les deux bras se séparent dès la quatrième semaine avec une différence de l'ordre de 10 en faveur du groupe védolizumab. C'est tout à fait intéressant et significatif pour les patients.

La qualité de vie est étudiée dans toutes ces études. Nous utilisons toujours le score IBDQ qui est un score validé. Les résultats sont significatifs en faveur du védolizumab.

Dernier point de mon intervention, c'est la tolérance. L'étude montre qu'elle est favorable dans les deux produits. Les arrêts pour intolérance sont peu nombreux : 17 malades seulement dans le groupe védolizumab et 25 dans le groupe adalimumab. Il n'y a pas de différence. Le taux d'infection ajusté en fonction de l'exposition n'est pas significativement différent, même s'il est un peu plus bas dans le groupe védolizumab. Nous sommes rassurés avec le produit avec des données sur 336 000 patients-année et une tolérance à long terme. Dans les réunions de concertation pluridisciplinaire, nous avons des patients plus fragiles, âgés, insuffisants cardiaques, polypathologiques nécessitant l'introduction d'un biologique (et c'est bien pesé), on préfère le védolizumab.

Merci de votre attention. Je redonne la parole au Docteur Thierry Marquet pour la conclusion.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour une brève conclusion parce que le temps est passé.

M. le Dr MARQUET (Takeda).- Merci Monsieur le Professeur et Monsieur le Président. Au regard de ces résultats et de cette étude de supériorité assez unique versus HUMIRA, de la pertinence clinique, endoscopique, histologique, sur la qualité de vie et de tolérance, il nous semble qu'ENTYVIO apporte un progrès thérapeutique au niveau d'une ASMR IV par rapport à HUMIRA, médicament directement comparé.

Je crois que nous avons pu exprimer tout ce que nous avons à dire. La technique a bien suivi. Nous en sommes satisfaits. Merci à nouveau de nous avoir offert cette opportunité. Nous restons à votre disposition pour les questions.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Je cède la parole à Michel et à Hugues Blondon.

M. le Dr CLANET.- Incontestablement, vous apportez des éléments qui montrent que dans la situation de l'essai thérapeutique, le védolizumab apporte des résultats plus significatifs que l'anti-TNF.

Nous avons longuement discuté lors de la précédente évaluation, justement, du fait qu'il n'y avait pas eu d'adaptation posologique notamment pour l'anti-TNF. Vous dites que l'adaptation n'a été faite ni dans un bras ni dans l'autre. Mais la question que je vous pose, c'est si l'adaptation d'un produit dans un bras correspond à l'adaptation d'un produit dans l'autre bras. Autrement dit, est-ce que les effets pharmacologiques des deux médicaments justifient la même adaptation ? Par exemple les anti-TNF, il faut les adapter et modifier les posologies. Quand on utilise les anticorps comme le natalizumab ou l'autre médicament, les récepteurs sont bloqués plusieurs semaines, et par conséquent, l'adaptation avec ces médicaments n'est pas utile. Autrement dit, cet argument est à discuter.

M. le Dr HÉBUTERNE, pour Takeda.- Merci pour la question. Effectivement, même si nous nous posons la question chez des malades rebelles, aujourd'hui, on n'utilise pas les doses plus fortes

pour le védolizumab, on utilise 300 mg. Comme vous l'avez justement dit, nous saturons tous les récepteurs. Nous avons l'impression que la clairance est plus rapide, notamment chez les patients qui ont des lésions plus importantes, des albumines basses, etc. nécessitant des injections plus rapprochées. Dans l'AMM, nous pouvons traiter un patient à semaine 10. La pratique est de rapprocher, et parfois pour un temps seulement, les injections, parfois toutes les quatre semaines et à nouveau les réespacer quand le patient va mieux, est en rémission.

Dans l'étude pivot, GEMINI, le taux de rémission endoscopique au bout d'un an était de 31 % chez les patients qui n'avaient pas optimisé, qui était toutes les huit semaines, et était plus élevé 45,2 % chez les patients à qui nous avons dû apporter le traitement toutes les quatre semaines.

En pratique, vraiment, c'est le quotidien. Il y a des patients que nous sommes obligés d'optimiser.

L'équipe belge de Louvain propose un schéma différent chez les malades les plus graves : l'optimisation d'emblée, S0, S2, S6, S10 et S14 et en rémission, éventuellement réespacer. C'est le schéma proposé par l'équipe de Séverine Vermeire à Louvain qui est la référence dans le monde.

M. le P^r GUEYFFIER. - J'avais une question. Merci beaucoup pour ces présentations, notamment celle claire des critères principal et secondaire hiérarchisés. J'insiste auprès du Docteur Marquet sur le fait qu'il a introduit des termes pas vraiment adaptés en parlant « d'effet démonstratif » sur les critères secondaires exploratoires comme la qualité de vie. C'est une remarque de pure forme. Mais nous avons une doctrine, nous nous y tenons et nous la partageons.

M. LE PRÉSIDENT. - Est-ce que Hugues est parmi nous ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS. - Il n'est pas là.

M. LE PRÉSIDENT. - Tant pis.

Avez-vous une autre question à poser ? Nous avons eu beaucoup de renseignements clairs sur les études cliniques. Personnellement, je n'ai pas d'autres questions. Vous avez des résultats intéressants versus un comparateur pertinent. Vous avez repris les points importants sur le délai de cicatrisation, la rémission histologique, les effets indésirables. Au plan clinique et histologique, vous nous avez porté les renseignements que nous pouvions espérer.

Merci beaucoup et nous allons statuer entre nous.

M. le D^r MARQUET (Takeda). - Merci Monsieur le Président.

M. LE PRÉSIDENT. - Au revoir.

(Les représentants du laboratoire quittent la visioconférence.)

M. Le D^r BINARD. - C'est plus une remarque globale. Nous discutons du niveau d'ASMR, et donc de la supériorité par rapport à l'adalimumab, d'ENTYVIO. En pratique courante, la plupart des

patients sont sous dose plus optimisée que cela d'adalimumab avec des résultats. Il est difficile de dire sur cette étude qu'ENTYVIO est supérieur à adalimumab. C'est dur de mettre un ASMR IV.

M. LE PRÉSIDENT.- Dans les résultats, tu conçois que c'est convaincant.

M. Le D^r BINARD.- Cela ne veut pas dire que le médicament est mauvais. Il a SMR important et ASMR V, mais on ne peut pas dire que c'est supérieur à un anti-TNF. Il a dit que 60 % des patients étaient sous adalimumab optimisé donc avec une posologie plus importante que dans l'étude. Il a utilisé la posologie correspondant à 40 % de ses patients. Ce n'est pas le cas. C'est sous optimal dans le bras adalimumab même si c'est une alternative thérapeutique importante. Indépendamment de l'intérêt du traitement, je ne pense pas qu'un ASMR IV se justifie.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Est-ce qu'il y a d'autres remarques ?

M. le P^r GUILLOT.- Il est vrai que lors du passage en commission, il y avait une ambiguïté dans l'ASMR. Il se profilait une discussion sur un ASMR versus anti-TNF. Je suis intervenu pour dire que nous ne pouvions pas donner un IV par rapport aux anti-TNF, puisque nous n'avions la démonstration que par rapport à l'adalimumab.

Est-ce que la démonstration versus adalimumab, malgré les limites soulignées par Aymeric et d'autres limites sur l'épargne cortisonique, est au rendez-vous ? Si nous en croyons notre collègue niçois, elle y est. Nous avons pour notre part un certain nombre de réticences qui font que basculer sur le IV, même versus HUMIRA, n'est pas absolument évident.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

M^{me} le D^r DEGOS.- Versus HUMIRA dans le protocole, nous avons la réponse. Mais le protocole n'est pas optimisé.

M. Le D^r BINARD.- Quand le comparateur n'est pas à la dose optimale que l'on puisse utiliser, tu ne peux pas dire qu'il y a une équivalence ou une supériorité. C'est comme traiter des PR à 10 mg de méthotrexate ou le faire monter à 15 ou 20, tu ne peux pas dire que c'est équivalent. Il faut se mettre dans les mêmes conditions. L'expert a bien dit qu'il n'y avait pas intérêt à optimiser les doses de vedolizumab alors que c'est démontré pour adalimumab. C'est peut-être équivalent et même supérieur, mais nous n'avons pas de démonstration de la supériorité par rapport à l'usage d'adalimumab tel que couramment pratiqué dans les services dans cette indication.

M. le P^r GUILLOT.- C'est le fond de la question .

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous avez raison en termes de vie réelle, mais dans le protocole, ce n'était pas comme ça.

M. Le P^r MERCIER.- C'est la même remarque dans les historiens du *New England* qui accompagne cet article. Le bras contrôle n'est pas optimisé.

M. Le D^r BINARD.- Les protocoles sont là pour reprendre la stratégie de vie réelle recommandée.

M. LE PRÉSIDENT.- L'écart de posologie est important ?

M. Le D^r BINARD.- C'est du simple au double.

M^{me} le D^r DEGOS.- Est-ce que, quand le protocole a été écrit, l'optimisation était la règle ?

M. Le D^r BINARD.- Je ne connais pas la date de rédaction du protocole.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous allons le dire.

M^{me} le D^r DEGOS.- Les adaptations de dose d'adalimumab sont contemporaines des études d'adalimumab.

M. Le D^r BINARD.- C'était précoce dans le développement de mettre des doses plus importantes.

M. le P^r GUILLOT.- Dans mon souvenir. Je ne sais pas spécifiquement pour l'oncologie, mais pour la dermatologie.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je fais l'avocat des gastro-entérologues pour une fois que le protocole est bien construit. Si les adaptations de dose n'étaient pas couramment utilisées, on a pu leur dire de ne rien changer.

M. Le D^r BINARD.- Quand bien même, la stratégie évolue. La stratégie de base, c'est l'optimisation.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tu ne peux pas juger avec les yeux de maintenant, mais sur le protocole. Les résultats sont ce qu'ils sont.

M. Le D^r BINARD.- D'accord, mais ASMR IV par rapport à adalimumab, cela veut dire que dans les recommandations, nous considérons que c'est mieux pour un patient aujourd'hui de mettre de l'ENTYVIO, qu'il y a plus de bénéfice.

M. LE PRÉSIDENT.- Plutôt que l'HUMIRA.

M. Le D^r BINARD.- Nous ne pouvons pas le dire aujourd'hui. C'est changer la stratégie sur des arguments que nous n'avons pas.

M. LE PRÉSIDENT.- La différence de posologie peut entraîner des effets différents ou c'est quand même assez souple ?

M. Le D^r BINARD.- Pour le coup, autant l'optimisation des doses plus importantes dans la pathologie inflammatoire rhumatismale ne montre pas beaucoup d'intérêt, autant en gastro-entérologie, c'est différent. C'est dommage que Hugues ne soit plus là.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Sur la date de recrutement, je ne sais pas si [REDACTED] est là, mais j'ai retrouvé la date. L'étude a commencé à inclure en juin 2015.

M. Le D^r BINARD.- En tout cas, les optimisations étaient déjà bien connues dans la RCH.

M. le P^r GUEYFFIER.- Est-ce que l'optimisation pourrait expliquer le fait qu'il y ait moins de sevrage corticoïde que le comparateur ?

M. Le D^r BINARD.- Oui. Nous adaptons la posologie du traitement de fond dans la mesure du possible pour obtenir une épargne cortisonique la plus importante possible. C'est un autre argument pour dire que le bras contrôle n'est pas suffisant.

M. LE PRÉSIDENT.- Il semblait dire que l'épargne cortisonique était très peu évaluée, les autres critères étaient bien soulignés.

M. Le D^r BINARD.- Cela ne va pas dans son sens. C'est pourtant un biais important.

M. le D^r BLONDON.- Vous m'entendez ? C'est mieux.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui.

M^{me} le D^r DEGOS.- [REDACTED] peut relire ce qu'a écrit Bigard.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Ces différents points étaient abordés dans le rapport de M. Bigard que vous avez reçu. Sur le choix du comparateur, il avait noté que l'infliximab était un bon comparateur parce que le plus efficace. En revanche, il notait que cela compliquait la réalisation de l'essai, du fait du mode d'administration. C'était le premier point.

Concernant l'optimisation des doses, pour lui, ce n'était pas un problème rédhibitoire, dans la mesure où il considérait dans son rapport que soit le védolizumab faisait l'objet d'optimisation, donc d'augmentation des posologies, et cette stratégie est validée et payante pour le patient. Mais il signalait une étude qui en octobre 2019, avait fait l'objet d'une présentation au congrès européen de gastro-entérologie et où le schéma standard était comparé à un schéma intensifié sans qu'il y ait différence à la phase d'induction entre les deux schémas. Par ailleurs, il notait, comme vous l'avez fait tout à l'heure, que dans les deux bras, il y avait une absence d'optimisation. Pour lui...

M. le P^r CLANET.- Nous ne pouvons pas accepter ce type d'argument avec deux médicaments différents, avec un qui sature complètement les récepteurs. Il n'y a pas d'élément pharmacologique pour dire que les deux bras ne sont pas adaptés. Cela ne se fait pas de la même façon avec les deux produits. Avec le védolizumab, on sature tous les récepteurs. Il a démontré que ce n'est pas la posologie, mais la fréquence des injections (quatre ou six semaines). Nous ne pouvons pas dire cela.

M. le D^r BLONDON.- Pour le problème de l'adalimumab, il y a des adaptations thérapeutiques. Cela ne veut pas dire qu'il faut le faire d'emblée chez tout le monde. L'étude qui concerne l'optimisation d'emblée chez tout le monde n'est pas pertinente. Il faut voir aussi que ces

adaptations thérapeutiques ne sont pas à la marge. Quand nous parlons d'optimisation, ce n'est pas quelques milligrammes en plus, mais doubler les doses. Le point est là, à mon avis.

██████████, pour la HAS.- Je poursuis sur les arguments de M. Bigard ?

M. LE PRÉSIDENT.- Brièvement.

██████████, pour la HAS.- Il conclut, au vu des résultats de l'étude sur la rémission clinique, la cicatrisation endoscopique, la rémission histologique (critère exploratoire) et la qualité de vie (critère exploratoire) et au vu des données de tolérance et compte tenu de la qualité méthodologique de l'étude, que le védolizumab avait montré un bénéfice par rapport au comparateur de l'étude VARSITY.

Il avait identifié deux situations particulières où il fallait préférer un anti-TNF au védolizumab. C'était dans le cadre des manifestations extra-intestinales et des colites aiguës graves, pour lesquelles l'infliximab est actuellement recommandé par les experts. Cela figure déjà dans le projet d'avis.

M^{me} KONE, pour la HAS.- L'étude a été faite en juin 2015. L'adaptation posologique, cela date de 2018. L'adaptation posologique dans la RCH n'est intervenue dans le RCP qu'en avril 2018. Quand ils montaient le protocole, l'adaptation (comme l'a dit Hugues), ce n'est pas systématique. C'est bien précisé dans le RCP qu'il faut le faire pour certains patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons voter.

M. le D^r BLONDON.- Je voudrais redire un mot. Je n'ai pas participé à la discussion pour des raisons techniques. La demande du laboratoire est plus raisonnable que ce qu'elle était auparavant, c'est-à-dire une ASMR vis-à-vis de l'adalimumab et non pas de tous les anti-TNF. La littérature suggère que l'adalimumab n'est peut-être pas le meilleur des anti-TNF dans la RCH. Bien sûr, l'étude n'est que contre l'adalimumab.

Néanmoins pour ma part, malgré le fait que l'étude soit positive, je serais tout de même en faveur de maintenir une ASMR V, mais la IV ne serait pas totalement déraisonnable, dans la mesure de tous les éléments discutés auparavant, notamment l'absence d'optimisation. Évidemment, au moment où le protocole était monté, nous n'avions pas toutes les données, mais nous sommes obligés de tenir compte de la réalité et de la pratique actuelle pour faire nos choix.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour cette précision.

Nous allons voter. Il n'est pas nécessaire de revoter le SMR important.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, c'est que l'ASMR, avec une revendication d'une ASMR IV par rapport à adalimumab ou ASMR V. Je fais partir le mail tout de suite. Vous êtes 19. Nous avons 19 pour le quorum.

M. LE PRÉSIDENT.- Soit IV versus védolizumab.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Adalimumab.

Pour des raisons techniques, je vous propose de compter les voix après, puisque nous sommes trop en retard. Cela implique de répondre tout de suite par mail. Je vous rappelle qui vote.

(Lecture)

J'attends vos mails. Je ferai le point.

(Il est procédé au vote par mail.)

Résultat du vote :

- maintien du V : 15 voix
- ASMR IV versus adalimumab : 4 voix

Maintien de l'ASMR V.

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