



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 juillet 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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 108 mg* — Examen — Inscription (CT)

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Pour Entyvio, M. Blondon ne peut pas participer aux débats ni au vote.

[REDACTED], pour la HAS.- Je vous ai fait un partage d'écran. Avez-vous le document ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Oui.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous examinez une demande d'inscription Sécurité sociale et collectivités pour la spécialité Entyvio 108 mg par voie sous-cutanée, vedolizumab.

L'AMM comporte deux indications identiques à celles d'Entyvio 300 mg administré par voie intraveineuse. Une dans la RCH de l'adulte active modérée à sévère en échec à un traitement conventionnel ou un antiTNF alpha. Un positionnement en deuxième ou troisième ligne de traitement, et une indication dans la maladie de Crohn pour les formes actives modérées à sévères en échec à un traitement conventionnel ou un antiTNF alpha, deuxième ou troisième ligne de traitement.

Entyvio par voie sous-cutanée s'utilise en traitement d'entretien à raison d'une injection toutes les deux semaines, ceci après une phase d'induction avec deux perfusions IV d'Entyvio 300 mg.

Concernant la demande du laboratoire, celle-ci s'aligne sur les avis précédents de la Commission concernant Entyvio IV. Pour la RCH, le périmètre de remboursement correspond à la totalité de l'indication de l'AMM, donc deuxième et troisième ligne de traitement, avec un SMR important. Il n'y a pas de demande d'ISP. Ils demandent une ASMR V par rapport à la voie intraveineuse.

Concernant la maladie de Crohn, le périmètre de remboursement demandé est celui des patients en échec des traitements conventionnels et d'un antiTNF alpha, donc en troisième ligne de traitement, avec un SMR important pour cette population. Dans l'indication miroir, le SMR sera donc insuffisant pour la deuxième ligne de traitement. Pas de demande d'ISP et une ASMR V par rapport à la voie IV.

Concernant les données fournies, pour la RCH, une étude il y avait une étude, Visible 1-UC versus placebo, avec une analyse principale pour cette comparaison, et versus vedolizumab IV, qui était utile comme témoin de validité interne de l'étude. Les patients inclus correspondaient à l'indication de l'AMM.

Pour la maladie de Crohn, une étude Visible 2-CD, versus placebo uniquement, avec des patients inclus correspondant également à l'indication de l'AMM.

Le laboratoire a fourni aussi des données de pharmacocinétique comparatives versus la voie IV.

Pour la RCH, la supériorité a été démontrée par rapport au placebo à la semaine 52, d'une part, sur la rémission clinique qui était le critère de jugement principal, avec un pourcentage de 46,2 % versus 14,3 % pour le placebo. Sur la cicatrisation endoscopique, avec pourcentage de 56,6 % versus 21,4 % pour le placebo.

Nous notons que ces résultats obtenus avec la voie sous-cutanée sont similaires à ceux obtenus dans le groupe IV, administré toutes les huit semaines, avec 42,6 % pour la rémission clinique et 53,7 % pour la cicatrisation endoscopique.

Dans la maladie de Crohn, la supériorité a été démontrée par rapport au placebo à 52, sur la rémission clinique uniquement avec un pourcentage de 48 % versus 34,3 %. Sur les résultats sur les critères de jugement secondaire qui étaient hiérarchisés, le premier critère était non significatif.

Pour les données de pharmacocinétique, dans la RCH, les profils de pharmacocinétique ont été comparés avec ceux du groupe vedolizumab IV administré toutes les huit semaines. Les valeurs résiduelles sériques étaient supérieures au seuil permettant d'obtenir une réponse clinique. Elles ont été supérieures aux valeurs du groupe vedolizumab IV.

Pour la maladie de Crohn, les valeurs ont été comparées au profil obtenu dans les études initiales Gemini I et II pour le développement d'Entyvio IV. À nouveau, les valeurs résiduelles sériques sont supérieures au seuil permettant d'obtenir une réponse clinique et supérieures aux valeurs du vedolizumab IV administré toutes les huit semaines et similaires aux valeurs vedolizumab IV administré toutes les quatre semaines.

Voilà pour les résultats.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Le laboratoire demande d'aligner la forme sous-cutanée sous la forme intraveineuse. Je vous rappelle que la forme intraveineuse avait, pour la maladie de Crohn SMR modéré ASMR V, et pour la rectocolite, SMR important ASMR V.

Ils donnent des résultats comparables avec des études de pharmacocinétique montrant une bonne adéquation du médicament par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée. Avez-vous des commentaires ?

[REDACTED], pour la HAS.- Nous avons reçu une contribution de patients en dernière minute, ce matin.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Jean-Pierre Thierry va la présenter.

M. Le P^r THIERRY.- Merci.

C'est une présentation de l'association François Aupetit, qui a déjà contribué quand nous avons vu Entyvio. C'est une association agréée avec près de 9 000 membres, réalisant des enquêtes. Ils rappellent le fardeau de la maladie, et pour venir à l'essentiel sur la forme sous-cutanée, pour

l'association, c'est un progrès incontestable, parce que cela permet d'améliorer les prises en charge et de réduire les déplacements vers les centres hospitaliers. Il y a l'exemple du CHU de Montpellier éloigné de 200 km de Mende. L'association s'est battue pour avoir un gastroentérologue une fois par semaine à Mende avec une logistique intraveineuse à l'hôpital. Elle n'a pas réussi à avoir la réalisation des intraveineuses à domicile, parce que logistiquement, c'est difficile.

Pour l'apport, la présentation sous-cutanée est importante pour garantir l'autonomie du patient, diminuer les transferts et les déplacements vers l'hôpital. Dans le cas du COVID, ils voient une amélioration plus importante. C'est ressenti moins contraignant. Il n'y a que du positif.

M^{me} DEGOS, Présidente.- C'est bien. Serge, un commentaire ?

M. le D^r KOUZAN.- Le dossier ne pose pas de problème. C'est une question de bétotien. C'est marqué « seuil permettant d'obtenir une réponse clinique ». C'est défini lors d'une étude PK/PD, relation de dose-effet ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Oui, Bernard Guillot veut parler des médecins sur Mende ?

M. le P^r GUILLOT.- Non, c'est une réponse à Jean-Pierre. Personne ne veut s'installer.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Ils nous suggèrent d'aligner sous la forme intraveineuse. Cela paraît raisonnable. Il faut passer au vote. Il faut voter sur chaque maladie.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Pour simplifier le vote et éviter de faire des votes par indication ou en miroir, nous proposons de voter pour ou contre l'alignement sur la voie IV. Cela revient au même vote. SMR important dans les deux indications.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Michel Clanet pose la question de l'ISP.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Pas d'ISP revendiqué.

M. le P^r CLANET.- Dans ce que je viens d'entendre sur Mende et Montpellier. C'est un souci que l'on va revoir avec les sous-cutanée. Il n'y a pas de raison d'avoir un ISP, si ce n'est la facilité d'utilisation.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Nous ne l'avons pas fait pour Remsima, où il y avait la demande. Vous avez débattu et considéré qu'il n'y avait pas d'ISP.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Pour simplifier, nous disons alignement ou non. Nous pouvons voter comme cela ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Oui.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous y allons.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour : unanimité — 16 voix

Voilà une chose bien réglée. Merci.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Etes-vous OK pour une adoption sur table ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Absolument.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- S'il n'y a pas d'objection, nous la proposons.

(Pas d'objection)

Merci.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Les délais seront respectés.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- J'y apporte beaucoup d'attention.

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