



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercrèdi 7 octobre 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. REMSIMA 120 mg - Extension d'indication

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport et [REDACTED] présente la voie sous-cutanée du Rémicade.

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

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui.

[REDACTED], pour la HAS.- Je vais présenter brièvement le contexte. Vous voyez Remsima 120 mg par voie sous-cutanée pour une inscription Sécurité sociale dans cinq nouvelles indications. Je rappelle que Remsima 120 mg par voie sous-cutanée est la première spécialité permettant l'administration de l'infliximab par voie sous-cutanée et en auto-injection par le patient. L'infliximab est disponible cliniquement par voie IV, avant l'arrivée de Remsima, avec un usage réservé à l'hôpital. Les spécialités disponibles en voie IV sont Rémicade et ses biosimilaires dont la spécialité Remsima 100 mg.

En absence de produit de référence par voie sous-cutanée, Remsima 120 mg n'a pas le statut de médicament biosimilaire.

Remsima 120 mg avait obtenu une première indication dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, indication examinée en juin. Vous avez conclu à un avis favorable au remboursement sur une partie de l'indication. La Commission souhaitait être destinataire des résultats d'une étude observationnelle de tolérance à long terme demandée par l'EMA, incluant les patients dans toutes les indications de Remsima.

Le laboratoire arrive avec cinq nouvelles indications. Vous pouvez lire le détail des libellés dans le tableau, dans la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis en plaques. Les libellés des indications sont identiques à Remsima IV et Rémicade.

Pour le périmètre de remboursement, le laboratoire souhaite aligner Remsima 120 mg à Remsima 100 mg IV, soit un remboursement dans les indications de l'AMM pour la maladie de Crohn, la RCH, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique et dans un périmètre restreint, limiter aux formes les plus sévères pour le psoriasis en plaques modéré à sévère. Le SMR est insuffisant dans les autres situations cliniques.

Pour le psoriasis en plaques, le laboratoire sollicite un libellé correspondant à celui retenu pour les médicaments biologiques, soit le psoriasis en plaques de l'adulte chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère défini par un échec à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Pour Remsima IV, le périmètre était libellé de façon un peu différente et correspondait à l'ancien libellé utilisé autrefois et que Remicade avait conservé puisqu'étant uniquement en collectivité, il n'a pas été revu par la Commission.

J'ai indiqué les conclusions de la Commission pour la voie IV. Le SMR était important dans toutes les indications, sauf pour le psoriasis avec un périmètre restreint. Je laisse la parole à nos référents.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous commençons par ordre alphabétique.

M. le D^r BLONDON.- La revendication du laboratoire de l'inscription du Remsima par voie sous-cutanée qui, de façon théorique, présente un bénéfice clair pour le confort de vie du patient et en termes d'utilisation de ressources, notamment hospitalières pour libérer les hôpitaux de jour, cette revendication est problématique, puisqu'elle s'appuie que sur une étude de phase 1, qui concerne des patients atteints de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique et un petit nombre de patients, car il y a eu en tout 136 patients inclus.

Ils ont été randomisés entre le Remsima sous la forme classique, par voie IV, et le Remsima sous-cutané après une phase d'induction par voie IV. La forme sous-cutanée n'était administrée qu'en entretien pour 30 semaines. La surveillance se poursuivait jusqu'à 54 semaines, mais les deux bras étaient traités par forme sous-cutanée.

Le critère principal, c'était un critère purement pharmacocinétique, la concentration d'infliximab à la semaine 22. Il y a dans ces pathologies une bonne corrélation entre l'infliximab émis et la réponse clinique.

Le résultat est intéressant, démontrant la non-infériorité. Le résultat est un peu surprenant. Les concentrations à la semaine 22 dans le groupe sous-cutané étaient de 22 mμ/ml, alors qu'ils étaient de 3 mμ/ml dans le groupe IV. La zone thérapeutique habituellement reconnue est entre 3 et 7 mμ/ml. Les taux obtenus dans le groupe sous-cutané sont très supérieurs à ce qui est observé habituellement et aux bornes habituelles, et cela s'observe à la semaine 22 et pour toute la durée du traitement.

Le niveau d'exposition aux médicaments est inhabituellement élevé.

Les données d'efficacité, dont nous attendons qu'elles soient au moins équivalentes pour une nouvelle forme, ont été regardées à titre exploratoire avec des critères clinico-endoscopiques qui sont usuels et qui montrent sur un petit nombre de patients pendant une durée d'observation courte des données suggérant une efficacité équivalente à la forme IV.

Sur le plan de la tolérance, nous notons plus d'EI sous la forme sous-cutanée. J'ai noté 280 événements indésirables contre 78 chez 75 M des patients versus 64 %, et des taux d'infection plus élevés quand on regarde toute la période d'observation. Même si, quand nous restreignons à la période d'entretien avec deux bras différents, nous n'avons pas cette différence. Le principal effet indésirable avec les antiTNF alpha, c'est le risque infectieux.

L'exposition à des taux importants du médicament peut favoriser le risque. C'est un point d'intérêt important.

Il n'y a pas d'étude pour les trois autres indications. Il y a deux études de phase 3 en attente, dans le Crohn et dans la RCH, qui seront contre placebo, donc qui ne permettront pas de positionner clairement la nouvelle forme par rapport à celle habituelle, actuelle, la forme IV.

Nous sommes un peu embêtés. Même si nous voyons un intérêt théorique important à disposer de la forme sous-cutanée, il y a des éléments de warning en termes de pharmacocinétique et de risque augmenté. Et persiste le problème de l'absence de data en dehors de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique.

Je suggère, mais c'est vraiment ouvert à discussion, d'accorder un SMR important à ce médicament avec une ASMR V, mais à titre conditionnel et que l'on réévalue en fonction des données des études de phase 3 et d'étude de post-inscription pour essayer d'avoir plus de datas sur l'éventuel sur-risque infectieux auquel on expose les patients.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci. Nous passons à Bernard et nous ferons la discussion globale.

M. le P^r GUILLOT.- C'est un dossier un peu particulier. C'est la première fois que nous avons un dossier qui n'est pas un biosimilaire, qui revendique une indication, en ne fournissant aucune étude pour trois des indications, la spondylarthrite, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis. Nous n'avons que de la pharmacocinétique avec une concentration résiduelle plus importante que ce qui était connu et des données cliniques exploratoires.

En première lecture de ce dossier, je me suis orienté vers un SMR insuffisant dans les indications qui me concernent, notamment le rhumatisme psoriasique et le psoriasis. Mais c'est de l'infliximab. C'est sévère de dire insuffisant. On peut partir, comme le dit Hugues, sur un SMR important ou autre, mais conditionné à la remise d'étude clinique.

Là où je suis inquiet, c'est qu'il n'y a pas d'étude prévue sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique. Dans trois ans, la Commission sera en difficulté, puisqu'il n'y aura pas de démonstration clinique de l'efficacité du produit.

Ce dossier peut paraître simple, mais il me gêne. J'ai peur que nous fassions un précédent. Sous prétexte que c'est la même molécule et que l'on change de mode d'administration, on passe comme cela.

Ça me gêne, mais la proposition faite par Hugues d'un SMR conditionnel, même si sur le plan terminologique, on ne peut pas utiliser ce terme, mais un SMR soumis à des données supplémentaires sur le plan clinique dans un délai court, paraît raisonnable.

C'est gênant et inconfortable de juger le dossier. Le premier mouvement est d'aller vers un insuffisant dans les indications qui me concernent.

M. le D^r BLONDON.- J'ai parlé des maladies inflammatoires. Ne faut-il pas dissocier ceux pour lesquels nous avons des datas de ceux pour lesquels nous n'avons pas de data ?

M. le P^r GUILLOT.- Je ne parle que de mes indications. En MICI, il y a quelques datas. Dont acte.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Ce qui me gêne, c'est que cette étude pharmacocinétique, c'était la même sauf sur le seuil dans l'indication PR. Quand nous avons des données cliniques, c'est passé plus inaperçu. Mais c'était le même principe. J'ai repris les diapositives de l'audition. Le laboratoire indiquait que le taux sérique minimum était de 5 µg/ml. On était juste au-dessus. Là, c'est un seuil à 1 µg/ml. Et avec l'infliximab, nous sommes en dessous du seuil d'efficacité. C'est ambigu. Ils n'ont pas testé des sous-cutanées moins fréquentes ou à des doses plus faibles. Le plus, c'est le parallèle avec la PR. L'étude pharmacocinétique était la même.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il serait bien que [REDACTED] donne la conclusion d'Aymec.

[REDACTED], pour la HAS.- Il est plutôt favorable pour accepter les nouvelles indications, en étant sensible aux arguments développés par le CHMP : l'efficacité a été établie dans une première indication sur des critères cliniques, la polyarthrite rhumatoïde. La non-infériorité a été démontrée sur un paramètre pharmacocinétique dans deux nouvelles indications, les concentrations sériques résiduelles pré-dose étaient supérieures à celles de la voie IV et au seuil permettant d'obtenir une réponse clinique. La posologie était la même pour toutes ces nouvelles indications.

Il est conscient que nous aurons du mal à avoir des données cliniques dans les autres indications. Il est inquiet sur la tolérance à long terme. Si vous prenez le produit, il souhaite que soient demandées les données à long terme qui sont demandées pour la première indication.

Concernant le seuil permettant d'obtenir une réponse clinique différente entre la polyarthrite rhumatoïde et les autres indications, j'ai peut-être un élément de réponse. Il se trouve que, pour la posologie dans la polyarthrite rhumatoïde, la dose d'induction en IV est de 3 mg/kg contre 5 pour les autres indications. Il doit y avoir une différence pharmacocinétique entre les deux indications.

M^{me} le P^r BRAGUER.- On ne la retrouve plus.

M. le D^r KOUZAN.- Y a-t-il un risque d'accumulation ? Nous parlons de taux supérieurs à ce que l'on avait dans d'autres formes. Quel est le risque d'accumulation au long cours ? Est-ce évalué ?

M. le D^r BLONDON.- Nous voyons que sur les données sur 52 semaines, les courbes sont en plateau pour la forme sous-cutanée.

M. le P^r GUILLOT.- Les patients restent longtemps avec des doses élevées résiduelles.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Oui. On n'a pas la cinétique de l'IV. Dans la forme IV, ils sont plats tout le temps. Ils reçoivent toutes les semaines ou tous les mois une injection.

M. le D^r BLONDON.- C'est très élevé.

M^{me} le P^r BRAGUER.- C'est pourquoi une injection moins fréquente était justifiée.

M. Le P^r MERCIER.- C'est la première fois que j'entends dire qu'une posologie, si elle est identique par voie IV, obtient des taux... Il faut savoir à quel moment le pic résiduel est prélevé.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Pré-dose. C'est juste avant.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est résiduel.

M. Le P^r MERCIER.- Avec des taux plus élevés, il y a une diffusion à partir du tissu sous-cutané qui fait qu'il y a accumulation. Ce n'est pas possible autrement.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faut en faire moins souvent.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Oui.

M. Le P^r MERCIER.- Si la posologie est identique et si les résiduels sont pris en pré-dose, il y a une accumulation progressive, parce que la résorption du tissu est progressive. Dans une voie intraveineuse, il y a un pic rapide, le volume de distribution, et une demi-vie d'élimination. C'est ce que cela veut dire.

M. le P^r DUFOUR.- Je n'ai plus en tête le dossier. Dans la polyarthrite rhumatoïde, nous avons les deux formes, IV et sous-cutanée ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Tout à fait.

M. le P^r DUFOUR.- Nous avons les mêmes problèmes de pharmacocinétique.

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

M. le P^r DUFOUR.- Il est compliqué de donner un avis différent sur des arguments de pharmacocinétique alors qu'ils n'ont pas été soulevés auparavant.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Cela a poussé l'EMA à valider. La surexposition était déjà observée dans la polyarthrite rhumatoïde.

M^{me} le D^r DEGOS.- Y avait-il des effets secondaires, des infections plus fréquentes dans la forme sous-cutanée ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'est surtout les réactions locales à l'injection. Dans l'EPAR, il est marqué que dans la polyarthrite rhumatoïde, la surexposition ne s'est pas traduite par un risque élevé d'infection.

M. le D^r BLONDON.- C'est sur 130 patients.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Ils ont demandé des données à long terme.

M^{me} le D^r DEGOS.- Elles sont en cours sur la spondylarthrite.

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

M^{me} le D^r DEGOS.- Est-ce un vœu pieux ou le travail est-il en cours ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Ce sera suivi dans le PGR.

M. le P^r CLANET.- Ce ne sont pas des données d'efficacité.

M^{me} le D^r DEGOS.- Non, de surveillance. S'il y en a plus, cela marche moins bien.

M^{me} le P^r BRAGUER.- C'est de l'infliximab.

M^{me} KONE, pour la HAS.- La posologie est la même, quelle que soit l'indication.

M. le D^r BLONDON.- L'autre point que j'ai oublié de vous signaler, c'est que la forme IV est adaptée au poids, alors que la forme sous-cutanée est une dose fixe.

M. le P^r MERCIER.- Voilà ! C'est la différence.

M^{me} le D^r DEGOS.- Chez un gros, on doit avoir un plateau plus bas.

M. le D^r BLONDON.- Il est doublé chez les gros. Selon que tu passes de 79 ou 81 kilos, tu doubles la dose.

M. le P^r MERCIER.- C'est du bricolage !

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est approximatif.

[REDACTED], pour la HAS.- Ce n'est pas retenu par l'AMM.

M. le P^r MERCIER.- Je sens le coup fourré.

M. le P^r CLANET.- C'est l'infliximab.

M. le P^r MERCIER.- Soyons inflexibles.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il va être difficile de dire que cela ne va pas du tout.

M. le P^r GUILLOT.- La solution de leur donner une chance en les renvoyant à trois ans avec des données d'efficacité clinique documentées sur la forme n'est pas aberrante.

M. le P^r CLANET.- Cela me semble la stratégie cohérente. On ne peut pas refuser. C'est une sous-cutanée.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous pouvons baisser le SMR.

M. le P^r GUILLOT.- C'est une bonne idée, Françoise. Nous pouvons le baisser. Cela m'arrive de défendre des dossiers mauvais, mais là, ce n'est pas un dossier mauvais ;

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- On s'en souvient.

M. Le P^r MERCIER.- Il faut baisser la posologie avant le SMR.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est aux médecins de le faire. Il est raisonnable de baisser le SMR. Nous n'avons pas les éléments pour mettre un SMR important. En revanche, il est difficile de mettre un SMR insuffisant à une forme a priori pas très différente de la forme IV.

M. le D^r BLONDON.- Pour la PR, sur des datas similaires, on avait laissé un SMR important.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Il y avait les données cliniques.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Oui, il n'y avait pas que de la pharmacocinétique. Il y avait une vraie étude clinique.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous ne l'avons pas. Nous allons baisser le SMR et mettre quelque chose de conditionnel et nous allons leur demander de revenir rapidement.

M. le P^r GUILLOT.- Ils demandent un ISP.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Nous n'avions pas mis d'ISP en polyarthrite rhumatoïde. Ils étaient venus en audition et nous avons maintenu la position de ne pas mettre d'ISP.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce sera entre modéré et faible. Modéré sera plus prudent. Cela risque de poser des problèmes pour les patients.

M. Le P^r MERCIER.- Si l'on met faible, ils vont revenir en audition.

M. le D^r BLONDON.- Modéré aussi.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je serais surprise, puisqu'ils ont écrit de nombreuses fois pour que le médicament passe vite, au regard de l'intérêt des patients dans la Covid.

M^{me} le D^r DEGOS.- Actuellement, l'étude de suivi est indispensable. Aujourd'hui, obliger les patients à aller à l'hôpital, ce n'est pas raisonnable.

M. le P^r CLANET.- Nous allons mettre un SMR modéré et il y a une ALD.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est raisonnable. Nous passons au vote avec ISP, SMR et ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pas d'ISP : 15 voix

SMR modéré : 15 voix

ASMR V : 15 voix

Merci pour l'homogénéité. Nous demandons une étude de surveillance, en particulier des effets secondaires.

M. le P^r GUILLOT.- On revoit les données cliniques observationnelles.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Pour toutes les données prévues dans le programme de développement dans les autres indications, nous demanderons les résultats. On va demander une étude de surveillance de la tolérance liée à la pharmacocinétique. Nous allons demander, sur la base de ces données, à le réévaluer.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Êtes-vous d'accord, modulo ces aspects, pour une adoption sur table ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Qui a une objection ?

(Personne)

Nous allons l'adopter sur table.