



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 février 2021

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. HUMIRA – Réévaluation SMR et ASMR

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

(Monsieur Blondon quitte la séance.)

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour. Il s'agit d'une demande de réévaluation de la spécialité HUMIRA, adalimumab, dans l'hidrosadénite suppurée suite à la mise à disposition de données de nouvelles études par le laboratoire ABBVIE. Le laboratoire demande donc une réévaluation du SMR, de l'ASMR et de la population cible.

Pour rappel, lors de l'examen initial d'HUMIRA dans l'hidrosadénite suppurée le 2 mars 2016, la commission de la transparence avait conclu à un service médical rendu insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale compte tenu :

- d'une efficacité très modeste et limitée dans le temps, principalement évaluée à partir d'un score peu cliniquement pertinent,
- de l'absence de bénéfice démontré en termes de qualité de vie, pourtant particulièrement altérée dans les formes sévères de cette pathologie,
- des incertitudes majeures sur la tolérance à long terme aux doses préconisées.

Lors de cet examen initial, l'examen avait principalement reposé sur deux études de phase 3, les études PIONEER I et PIONEER II, randomisées comparatives versus placebo en double aveugle, réalisées chez des patients atteints d'hidrosadénite suppurée modérée à sévère, dont l'objectif principal était de déterminer le pourcentage de patients répondeurs au score HiSCR, hidradenitis suppurativa clinical response, après 12 semaines de traitement.

Ce score, développé par le laboratoire, est défini comme la réduction d'au moins 50 % du nombre de lésions inflammatoires, comprenant les abcès et les nodules inflammatoires. Ce score est uniquement basé sur le nombre de lésions inflammatoires mais ne prend pas en compte la sévérité et la fréquence des poussées, ni le non-recours ou le retard à la chirurgie, ce qui a été regretté par la commission.

L'adalimumab avait démontré sa supériorité versus placebo sur le pourcentage de répondeurs HiSCR, avec des pourcentages de 41,8 % versus 26 % dans l'étude PIONEER I, soit une différence de 15,9 %, et des pourcentages de 58,9 % versus 27,6 % dans l'étude PIONEER II, soit une différence de 31,5 %.

Je précise également que les patients inclus dans l'étude PIONEER I avaient une forme plus sévère de la pathologie.

Pour cette réévaluation, le laboratoire a soumis deux études, une étude d'extension ouverte non comparative des études soumises en 2016, l'étude PIONEER OLE, et l'étude SHARPS, qui est une étude de phase 4 versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique et

réalisée chez des patients adultes atteints d'hydrosadénite suppurée modérée à sévère candidats à la chirurgie, la chirurgie étant prévue en semaine 13 ou 14. L'évaluation des critères de jugement était faite à la semaine 12. La réponse au HiSCR a été conservée comme critère de jugement principal.

Sur la base de ces données, le laboratoire revendique un SMR modéré, une ASMR mineure dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'hydrosadénite suppurée, et une absence d'ISP. Voilà. Monsieur Guillot peut prendre la suite.

M. le P^r GUILLOT.- Je prends la suite. Vous avez eu mon rapport, donc je ne vais pas le relire. Je vais simplement focaliser mon propos sur deux points. Le premier point est pour vous redéfinir un peu cette maladie, qui est une maladie pas très connue mais extrêmement handicapante dans la vie de tous les jours, puisque ce sont des patients qui vont faire des nodules, des abcès et des kystes infectieux, ou en tout cas surinfectés, au niveau des grands plis, notamment les plis axillaires, les plis inguinaux, le périnée et les plis sous-mammaires, voire éventuellement plus diffus.

Ces lésions inflammatoires et infectieuses ont tendance à récidiver et à s'aggraver au fil du temps. On note pas mal de facteurs favorisants que sont l'obésité, le tabagisme et la consommation de cannabis. Il y a vraisemblablement un caractère familial à cette maladie, pour laquelle des recherches génétiques sont actuellement en cours.

C'est extrêmement invalidant dans la vie de tous les jours, parce que cela fait mal, parce que cela sent mauvais, parce que cela déforme beaucoup l'image de soi, et les gens qui ont cette maladie sont extrêmement gênés. Il faut savoir également que c'est une maladie peu connue en dehors des dermatologues et donc avec des errances diagnostiques extrêmement prolongées et des aléas thérapeutiques majeurs.

Cette maladie n'a pas de traitement curatif connu en dehors de la chirurgie, j'y reviendrai. Le traitement de cette maladie repose d'abord sur de l'antibiothérapie prolongée, c'est-à-dire 2 à 3 mois, de manière un peu copiée sur ce que l'on fait dans les acnés. En général, ce sont des traitements de cycline prolongés. Ces traitements marchent toujours temporairement, mais il y a régulièrement des échappements et éventuellement des résistances, mais qui ne sont pas des résistances au sens bactériologique du terme.

Le seul traitement curatif aujourd'hui serait la chirurgie. Attention, quand on parle de chirurgie dans la maladie de Verneuil, il y a deux choses totalement différentes. Il y a d'une part la chirurgie de la phase aiguë, c'est-à-dire l'incision d'un kyste ou d'un abcès, et c'est extrêmement simple, cela se fait sous anesthésie locale, cela va très vite, cela soulage la douleur quasiment immédiatement mais cela n'a évidemment aucun retentissement sur l'évolution générale de la maladie.

La chirurgie curative va consister à enlever l'ensemble du tissu sous-cutané des zones infectées. Ce sont donc en général des galettes de peau complètes qui sont retirées, qui font plusieurs centimètres de diamètre, dans des zones de pli donc des zones de cicatrisation particulièrement complexes, et qui vont ensuite être recouvertes soit par des lambeaux dans les plis, soit par des greffes, avec tous les aléas et les contraintes que cela pose.

Il faut savoir que quand vous prenez en charge chirurgicalement de cette manière un patient atteint de la maladie de Verneuil, on est parti en général sur trois semaines d'hospitalisation, et éventuellement un mois à un mois et demi de rééducation par la suite. C'est une chirurgie extrêmement lourde, pas au sens de la mortalité potentielle comme dans des chirurgies cardiaques, cela n'a bien sûr rien à voir, mais c'est tout de même une chirurgie extrêmement handicapante.

Il faut savoir également que cette chirurgie ne sera curative que dans la zone où elle aura été réalisée. Cela va de soi, mais cela va mieux en le disant. Cela veut dire que si un patient a 5 ou 6 localisations de sa maladie très invalidantes, il faudra qu'il subisse 5 ou 6 chirurgies successives pour être guéri de cette maladie. En pratique, très peu de gens acceptent ce type de contraintes. Vu la lourdeur, une fois qu'ils ont fait un ou deux essais, en général ils renoncent aux autres.

Nous avons donc vraiment un besoin médical très partiellement couvert. Il était donc logique de chercher de nouveaux médicaments. L'HUMIRA était venu devant nous en 2015 avec, souvenez-vous, un dossier extrêmement léger et pour lequel j'avais moi-même plaidé pour que le SMR soit insuffisant parce que les données que nous avions n'étaient pas de nature à conforter l'impression que ce traitement marchait.

Là, ils reviennent avec des données un peu complémentaires. Lors de la première évaluation de 2015, nous avions relevé une efficacité très modeste, comme cela a été rappelé précédemment. Cette efficacité reste modeste, les nouvelles études que nous avons ne changent pas beaucoup la donne là-dessus.

S'agissant de la limite dans le temps, nous avons vraiment des notions complémentaires importantes, avec notamment la continuation de l'étude PIONEER, PIONEER OLE, qui nous montre sur des durées suffisamment longues, qui vont jusqu'à 192 voire 216 semaines, que l'on garde une efficacité chez ces patients. J'avais mis les chiffres dans mon rapport, mais vous voyez que les chiffres se dégradent peu sur le critère de jugement principal.

La deuxième chose était justement ce critère de jugement principal HiSCR. C'est un critère de jugement principal qui n'était pas habituel dans cette maladie, et qui a été monté par le fabricant à la suite des études de phase 1 et 2 de l'HUMIRA dans la maladie de Verneuil. C'était donc un critère de jugement principal qui nous semblait fragile.

Depuis 2015, ce critère a néanmoins été validé par les agences, FDA et EMA, et par les sociétés savantes s'occupant de la maladie de Verneuil. Cela veut dire que ce critère que nous jugions cliniquement peu pertinent est tout de même validé maintenant de manière assez précise. Certes, nous pouvons rester petit village breton et ne pas le valider, mais cela devient quand même assez difficile.

Le troisième point était l'absence de bénéfice démontré sur la qualité de vie. Là, nous n'avons pas beaucoup plus de données, parce que malheureusement la construction des études fait que les études de qualité de vie sont dans des critères secondaires exploratoires. C'est donc purement descriptif et nous ne pouvons pas en tirer grand-chose.

Le dernier point, c'était les inquiétudes sur la tolérance à long terme aux doses préconisées, puisque les doses sont supérieures à celles qui sont utilisées notamment dans le psoriasis. Sur la tolérance, nous avons d'une part des données historiques avec l'utilisation de l'HUMIRA qui est un produit maintenant très connu. D'autre part, dans le cadre de la maladie de Verneuil, avec le suivi de PIONEER OLE et des cohortes prospectives européennes et canadiennes, nous n'avons pas d'apparition de nouveaux signaux de mauvaise tolérance.

Pour ma part, je pense que par rapport à 2015, on a progressé d'une part sur le fait que ce traitement continue à marcher à long terme, certes de manière modeste, mais il continue de marcher à long terme, ce qui lève des incertitudes. Deuxièmement, nous n'avons clairement aucun signal de mauvaise tolérance complémentaire par rapport à ce qui est connu avec l'adalimumab, donc c'est plutôt rassurant.

Enfin, le critère de jugement principal, que nous considérons comme peu robuste et peu cliniquement pertinent à l'époque, est maintenant validé par l'ensemble des instances, ce qui fait que de mon point de vue nous devons l'accepter.

Pour ma part, je pense que nous pouvons sauter le pas d'un SMR suffisant. Le fait que la quantité d'effet reste encore limitée me ferait pencher pour un SMR moins important que ce que demande le laboratoire, c'est-à-dire un SMR faible plutôt qu'un SMR modéré, sauf si bien sûr vous jugez plus adapté un SMR modéré.

Quant à l'ASMR, je pense qu'il sera de niveau IV puisque nous sommes chez des patients qui sont en échec de l'antibiothérapie, donc dans une situation où l'on n'a rien d'autre à leur proposer que cela, et c'est manifestement mieux que rien. Dans ces conditions, je vous proposerais un SMR faible, une ASMR de niveau IV, et bien sûr une absence d'ISP, mais je ne pense pas qu'il soit demandé si mes souvenirs sont bons, parce que j'ai fait mon rapport il y a déjà pas mal de temps. Je suis à votre disposition pour les questions.

M. le Président.- Merci, Bernard. Avez-vous des questions ? Je partage ton analyse et tes conclusions. Il n'y a pas de questions ? Fichtre.

M. le P^r MERCIER.- Bernard est très clair, comme d'habitude.

M. le D^r BINARD.- J'ai une petite question pour Bernard. Dans les études d'extension, combien de patients ont été évalués au final ? Combien avons-nous de perdus de vue sur la maintenance de l'effet ?

M. le P^r GUILLOT.- Je vais retrouver cela. Je ne l'ai pas mis dans mon rapport. Il y a eu 508 malades inclus dans l'étude. Après, il y a pas mal de perdus de vue, 15 % pour non-efficacité, 13 % pour retrait de consentement, 9 % pour effets indésirables, 0,2 % pour déviation au protocole. Je n'ai pas le chiffre exact. Je ne sais pas si notre chef de projet l'a.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Le laboratoire donne le taux de patients ayant terminé l'étude, de 46,3 %.

M. le P^r GUILLOT.- Voilà. On va jusqu'à 192 semaines et 216 semaines, donc on va quand même loin.

M. le Président.- Oui, en suivi c'est beaucoup mieux. La question que nous nous étions posée en Bureau était à propos de la pertinence du comparateur de l'étude de phase 4.

M. le P^r GUILLOT.- Oui. Cette étude de phase 4 ne m'a pas du tout séduit. Je pense qu'elle a été construite parce qu'on avait évoqué le fait de savoir quel était le nombre de chirurgies qui étaient évitables, mais la construction de leur étude SHARPS, à mon avis, ne permet pas de répondre à la question. Je n'ai pas très bien compris la construction de cette étude, donc je suis un peu gêné pour la défendre. Il aurait été plus simple de suivre dans une cohorte les patients sous HUMIRA dans un bras versus placebo, et de voir combien de patients étaient opérés dans un bras et combien étaient opérés dans l'autre. Cela aurait été beaucoup plus simple que cette construction qu'ils ont faite.

M. le Président.- Valérie a une remarque.

M^{me} le D^r GARNIER.- C'est juste à titre informatif. Dans les études, il y avait beaucoup de patients fumeurs, voire consommateurs d'alcool. Est-ce une cause, une conséquence ? Y a-t-il une prise en charge de type éducation thérapeutique avec conseils hygiénodététiques qui entre dans cette pathologie ? Justement, versus placebo, est-ce que cela aurait pu être fait de cette manière-là ?

M. le P^r GUILLOT.- Jusqu'à présent, cette maladie était très mal prise en charge et tous ces facteurs de comorbidité qui sont maintenant bien identifiés n'étaient pas trop pris en charge. Maintenant, cela a complètement changé. Il y a des RCP nationales sur l'hydrosadénite, il y a des centres qui mettent à disposition un environnement d'addictologues, aussi bien pour le cannabis que le tabac. L'alcool est moins un facteur favorisant, par contre l'alcool peut être une conséquence de la maladie, parce qu'encore une fois elle est difficile à supporter. Après, dans les études, est-ce que cela pourrait expliquer un effet placebo ? Je ne sais pas. Je ne pense pas, en tout cas compte tenu du timing et de la date des études.

M. le Président.- Claire ?

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Je voulais revenir sur la proposition d'ASMR IV. Nous avons une phase d'extension non comparative, or l'ASMR IV va plutôt vers une approche comparative. L'étude SHARPS, qui est une étude de phase 4 et qui elle est comparative versus placebo, présente des limites, comme l'a dit Bernard. Je voulais donc questionner l'ASMR IV, par rapport aux anciennes données aussi.

M. le Président.- Tout à fait. Absolument. Je suis allé trop vite dans ton sens à la fin, Bernard. Nous étions plutôt partisans d'une ASMR V, compte tenu d'une part de l'aspect non comparatif de l'étude PIONEER et de la faible pertinence du critère de jugement principal dans l'étude SHARPS.

M. le P^r GUILLOT.- J'entends tout à fait cette remarque. À partir du moment où nous acceptons le critère de jugement principal, nous ne pouvons pas faire abstraction de PIONEER 1 et 2, les études initiales, qui étaient des études de démonstration. Nous avons une démonstration de la supériorité par rapport au placebo, donc je pense que cela rentre dans l'appréciation du dossier, y compris aujourd'hui.

Nous demandions des données à plus long terme. Les données à plus long terme ne sont pas comparatives, nous n'en sommes pas vraiment surpris. Nous savons que nous avons un taux de réponse autour de 45 %, que cela se maintient au fil du temps et que cela fait mieux dans le traitement d'attaque que le placebo. Comme nous sommes dans une situation où le besoin n'est pas couvert, c'est pour cela que j'ai justifié le niveau IV, parce qu'on apporte manifestement quelque chose à ces patients en leur proposant un anti-TNF. Je dis un anti-TNF parce qu'il y a l'HUMIRA qui a déposé un dossier, mais globalement on sait très bien que depuis que l'on a refusé le remboursement de l'HUMIRA, beaucoup de centres font du REMICADE.

On apporte manifestement à un certain nombre de patients une réponse thérapeutique alors que l'on n'en avait pas avant. C'est donc mieux que rien. C'est pour cela que je mettais un niveau IV. Par contre, le niveau du SMR, pour moi, est très limité à cause de toutes les limites dont nous avons parlé. Je pense que nous ne pouvons pas faire abstraction des premières études au vu des données complémentaires qui nous sont apportées là.

M. le Président.- Ok. Notre chef de projet avait une remarque.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais vous préciser que l'étude avait prévu un critère de jugement qui aurait permis d'évaluer l'absence de recours à la chirurgie ou le recours à une chirurgie moins étendue et que c'était un critère faisant partie de la séquence hiérarchique mais en dernière position, et qu'il y avait une absence de différence significative dès le premier critère secondaire de la hiérarchie. Par conséquent, nous n'avons pas pu avoir de données sur ce critère, qui aurait pu être intéressant.

M. le Président.- C'est sûr. C'était un bon critère. Il n'y a pas d'autres questions. Mathilde nous a remis les conclusions de l'évaluation de 2016, que vous avez dans le tchat. Du coup, je propose que nous passions au vote. Pour le Bureau c'était un SMR faible, Bernard est d'accord, mais une ASMR V. Nous n'avons pas parlé d'ISP, mais je pense que nous ne sommes pas dans les critères de l'ISP et il n'est pas revendiqué par le laboratoire.

Je propose que nous passions au vote. Nous votons d'abord sur suffisant ou insuffisant.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, je crois que cela correspond aux discussions.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

SMR suffisant : 13 voix

SMR insuffisant : 3 voix

M. le Président.- Merci. Nous pouvons quand même voter l'ISP, si vous voulez. Il n'était pas demandé et a priori cela n'entre pas dedans. Nous votons donc sur l'ISP, le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

SMR faible : 16 voix

ASMR de niveau IV : 2 voix

ASMR de niveau V : 14 voix

Absence d'ISP : 16 voix

(La commission se prononce en faveur d'un SMR faible, d'une ASMR de niveau V et d'une absence d'ISP.)

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