



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 juin 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. REMICADE – Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour le dossier suivant, pour REMICADE, Monsieur Bru a un déport. Donc, il ne peut pas participer au débat ni au vote.

Pierre Cochat, le Président.- OK. C'est Macha, je pense, à nouveau.

M^{me} Marciano, pour la HAS.- C'est ça. Il s'agit d'un dossier de réévaluation suite au dépôt des résultats finaux du registre Opus dans la prise en charge de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez l'adulte.

Pour rappel, dans son avis du 18 juillet 2007, la commission a octroyé un avis important à REMICADE et une ASMR de niveau II dans la prise en charge de la RCH chez l'adulte. La commission a aussi souhaité disposer de données documentant en situation réelle de traitement : les caractéristiques des patients traités, les conditions d'utilisation, le maintien du bénéfice à moyen et long terme et la tolérance à long terme de l'infliximab dans le traitement de la RCH. Cette demande a été réitérée lors de la réévaluation de REMICADE dans l'avis du 7 mai 2014.

En réponse à cette demande, le laboratoire fournit les résultats au registre Opus, mis en place dans le cadre des engagements du laboratoire pris lors de l'octroi de l'AMM par l'EMA le 28 février 2006. Cette étude s'est déroulée entre 2007 et 2016 et a fait l'objet d'un rapport validé par l'EMA en octobre 2017.

Il s'agit donc d'une étude observationnelle, prospective, comparative, non randomisée, en groupes parallèles. L'objectif était d'évaluer la sécurité à moyen et long terme, jusqu'à cinq ans, de REMICADE en situation réelle d'utilisation chez les adultes atteints de RCH modérée à sévère. Les patients ont été traités soit par REMICADE (patients naïfs à l'infliximab ou n'ayant pas été exposés à l'infliximab depuis au moins 90 jours avant leur inclusion) ou par traitement standard (patients débutants ou nécessitant une augmentation de la dose d'un traitement par corticoïde et/ou immunosuppresseur, infliximab exclu).

Un total de 1 059 patients a été inclus dans le groupe REMICADE et 1 180 dans le groupe traitement standard, parmi lesquels 296 ont reçu au cours du suivi au moins une dose de REMICADE, constituant le groupe REMICADE après traitement standard. La durée médiane de suivi des patients du groupe REMICADE a été plus longue que celle du groupe traitement standard ; 59,4 mois versus 50,6 mois. L'exposition médiane au traitement par REMICADE a été de 19,8 mois dans le groupe REMICADE et de 15,9 mois dans le groupe REMICADE après traitement standard.

Le critère principal a été l'incidence des événements indésirables, regroupés en 9 catégories d'intérêt préspecifiées avec : les infections graves, les réactions liées à la perfusion, décès, insuffisances cardiaques congestives, atteintes neurologiques démyélinisantes centrales et périphériques, affections hématologiques, incidence des tumeurs malignes, affections auto-immunes et événements hépatobiliaires.

L'analyse principale a reposé sur la comparaison du délai de survenue du premier événement de chacune des catégories d'événements indésirables d'intérêts entre les groupes REMICADE et traitement standard selon une analyse en intention de traiter. Selon le modèle univarié, après ajustement sur les covariables mesurées à l'inclusion : âge, sexe, sévérité de la maladie (score Mayo partiel), antécédents de dysplasie et tabagisme, l'analyse suggère une augmentation du risque d'infection grave chez les patients du groupe REMICADE par rapport à ceux du groupe traitement standard, avec un *hazard ratio* à 2,06 et un intervalle de confiance à 95 % allant de 1,40 à 3,03, $p < 0,001$, et une augmentation du risque d'affection hématologique, avec un *hazard ratio* égal à 1,63 et un intervalle de confiance allant de 1 à 2,65, sans effet autre que celui du traitement.

Selon le modèle utilisant l'approche de sélection des variables pas à pas, l'appartenance au groupe REMICADE a également été associée à une augmentation du risque d'infections graves par rapport à celui du groupe traitement standard, avec un *hazard ratio* égal à 1,98 et un intervalle de confiance à 95 % compris entre 1,24 et 2,91. Après ajustement sur les covariables mesurées à l'inclusion : âge, sexe, sévérité de la maladie, tabagisme et antécédents d'hospitalisation liés à la RCH, aucune différence pour les autres événements indésirables n'a été observée entre les groupes REMICADE et traitement standard.

Globalement, on a les données de suivi à long terme qui répondent à la demande de la CT, avec une méthodologie qui est acceptable. On n'a pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance. Après, l'analyse a suggéré l'augmentation du risque d'infections graves chez les patients du groupe REMICADE par rapport à ceux du groupe traitement standard. Néanmoins, ce résultat doit être interprété en tenant compte de plusieurs biais possibles. Déjà, c'est une étude qui est non randomisée. La collecte des données a été non exhaustive. On ne peut exclure un biais de sélection, avec les patients les plus sévères ayant pu préférentiellement être traités par REMICADE plutôt que par traitement standard. Une différence de sévérité de RCH à l'inclusion entre les patients des deux groupes a pu influencer les résultats de tolérance. Un pourcentage plus important de patients des groupes REMICADE et REMICADE après traitement standard que des patients du groupe de traitement standard avait été traité par corticoïdes et/ou par azathioprine. Je vais laisser la parole à Monsieur Blondon. Merci à vous.

Pierre Cochat, le Président. - Merci.

M. Blondon, membre de la CT. - Tout a été dit. Je pense que cette étude permet de complètement rassurer quant à l'utilisation du REMICADE dans la rectocolite hémorragique. Et finalement, le seul surrisque qui est mis en évidence, c'est celui des infections, qui est un risque tout à fait attendu, géré et connu pour ces médicaments.

Il y a un petit point à noter qui est intéressant dans cette étude observationnelle, c'est que finalement, seul un tiers – dans mon souvenir – des patients du groupe qui ont reçu l'infliximab ont été exposés auparavant à l'azathioprine, ce qui laisse penser que ces patients ont été inclus dans des indications qui ne sont pas exactement celles de l'AMM, puisque théoriquement, les anti-TNF doivent être donnés après échec ou intolérance du traitement conventionnel qui comprend en règle générale l'azathioprine.

Je pense que cette utilisation, qui déborde quelque peu des cadres de l'AMM, est une utilisation courante pour ces médicaments et notamment pour les formes les plus graves. Ce qui explique aussi que les deux groupes ne sont certainement pas comparables, comme cela a été souligné.

Pourquoi pour les formes les plus graves ? Pour plusieurs raisons. La première, c'est le délai d'action de ces médicaments. Les délais d'action de l'infliximab, du REMICADE, sont beaucoup plus rapides que ceux attendus avec l'azathioprine. Dans les formes les plus graves, on peut être tenté, notamment pour faire une épargne cortisonique, de donner plutôt ce traitement, sans passer par l'étape azathioprine, traitement conventionnel.

L'autre point, qui est en faveur du fait que les patients sont certainement plus graves dans le groupe traité par infliximab, c'est qu'il faut savoir que l'infliximab se fait par une perfusion hospitalière et est quand même plus contraignant pour les patients et pour l'équipe médicale que le fait de prendre simplement des comprimés à domicile comme c'est le cas pour le traitement standard. Et donc, il y a certainement pour cette raison également un biais de sélection en faveur des patients les plus graves.

Le troisième point qui incite à penser qu'il y a aussi des patients beaucoup plus graves dans ce groupe, c'est que dans la rectocolite hémorragique, il y a une complication qui est bien connue et redoutée des gastro-entérologues qui est la colite grave, qui n'est pas seulement l'aggravation de la colite, mais qui est vraiment une forme de présentation clinique en soi et qui peut conduire à des colectomies en urgence. Le traitement standard de ces formes graves passe par une très courte corticothérapie et en cas d'échec, la mise sous infliximab ou sous corticoïdes. Probablement, ce groupe a dû être plus représenté dans le bras infliximab, avec bien sûr plus d'effets secondaires attendus et notamment plus de colectomies. Et je pense que ce biais de sélection explique aussi le fait – qui n'a pas été présenté, mais qui est présent dans cette étude et qui a été débattu – qu'il y ait paradoxalement plus de colectomies dans le groupe infliximab par rapport au groupe traitement conventionnel. Cela pourrait paraître paradoxal, mais, à mon avis, c'est totalement expliqué par ce biais de recrutement qui, pour moi, est évident.

Voilà, je n'ai rien de plus à dire, à part que l'on est aussi rassuré sur l'absence de surrisque tumoral, ce qui pouvait être redouté avec l'infliximab ou en tout cas qui nécessitait d'être regardé et qui ne sort pas du tout.

Pierre Cohat, le Président. - OK, merci. Sylvie.

M^{me} Chevret, membre de la CT. - Je voulais juste faire un commentaire. J'étais surprise que vous disiez tous que les groupes n'étaient pas comparables, alors qu'il y a des méthodes pour redresser justement ces différences de caractéristiques de populations observationnelles. L'ajustement nous fait faussement penser qu'on les a égalisés. Ce n'est pas vrai. Si les deux groupes sont différents, par exemple sur l'âge, le fait d'ajuster ne permet pas de rectifier les différences d'âge des populations. C'est cela qui m'étonnait, c'est pourquoi le laboratoire n'a pas utilisé des méthodes adaptées qui existent pour redresser les biais de sélection de ces populations observationnelles. C'était juste une remarque.

M. Blondon, membre de la CT.- En fait, il faudrait sans doute – je ne suis pas spécialiste des scores de propension, c'est ça ? Parce qu'en fait, même si cela n'apparaît pas clairement, les indications étaient différentes dans les deux groupes.

M^{me} Chevret, membre de la CT.- Comment cela, les indications ?

M. Blondon, membre de la CT.- En ce sens que, très certainement, le traitement par infliximab a été proposé parce que les patients étaient, pour un certain nombre d'entre eux, plus graves. Et d'autre part, pour ceux qui étaient réellement dans les bonnes indications, soit un tiers des patients, c'est-à-dire qui avaient eu préalablement un traitement conventionnel, on était manifestement dans l'échec du traitement conventionnel. Donc, le groupe n'est pas comparable à celui qui a un traitement conventionnel d'emblée.

M^{me} Chevret, membre de la CT.- Mais du coup, je trouve que c'est compliqué de donner des résultats quand on sait que les groupes ne sont pas comparables.

M. Blondon, membre de la CT.- C'est une étude observationnelle.

M^{me} Chevret, membre de la CT.- Oui, mais vous imputez des différences sur des groupes qui ne sont pas identiques, alors qu'il existe quand même des méthodes pour les redresser.

Pierre Cochat, le Président.- Les méthodes dont tu parles, Sylvie, sont applicables aussi aux études observationnelles, justement ?

M^{me} Chevret, membre de la CT.- Justement, c'est est que pour les études observationnelles.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Patrick Semenzato avait une question.

M. Semenzato, pour la HAS.- Pour rebondir sur les échanges que vous venez d'avoir, nous, on avait été pas mal occupés sur la question des colectomies. On en a discuté évidemment avec Hugues et vous avez vu la conclusion que l'on proposait, c'était justement de dire qu'on ne pouvait pas conclure sur l'augmentation de risque de colectomie dans cette étude, pour toutes les raisons que vous venez d'évoquer. C'est-à-dire qu'on avait le sentiment qu'effectivement, on n'était pas vraiment sûr que ce que l'on observait était dû au traitement. On a repris finalement cet élément-là dans les conclusions.

Donc, finalement, si on reste sur l'objectif principal qui était la tolérance, on peut quand même être globalement rassuré, peu importe finalement les motivations de la mise sous indication. Par contre, effectivement, pour tout le reste, on ne peut pas conclure. C'est en tout pas comme cela que l'on pensait qu'il fallait lire les résultats.

Pierre Cochat, le Président.- OK.

M^{me} Chevret, membre de la CT.- Sauf si la survenue de ces événements indésirables, par exemple des infections, est liée à l'état du patient. Mais cela dit, cela va dans le sens qui est plutôt rassurant parce que si les infections sont liées à la sévérité des malades et pas simplement au traitement, comme vous dites qu'ils sont plus graves, c'est moins gênant.

M. Blondon, membre de la CT.- Cela dit, le surrisque d'infection est connu avec ces produits, il est attendu. Ce n'est pas une surprise d'avoir plus d'infections avec les anti-TNF alpha.

Pierre Cochat, le Président.- Les colectomies, c'est pareil, c'est un petit peu... je comprends que l'on ne puisse pas trancher, mais il n'y en a pas énormément d'une part. Et d'autre part, on peut aussi spéculer que les indications de colectomies sont quand même très, très, très hétérogènes dans ce contexte.

M^{me} Chevret, membre de la CT.- Sinon, ce que je n'ai pas compris, c'est pourquoi vous avez demandé cette étude il y a quelques années ? Vous vouliez surveiller quoi ?

M. Semenzato, pour la HAS.- Ce n'est pas vraiment une étude qui avait été demandée par la commission. Macha a rappelé ce que la commission voulait avoir comme information. C'est une étude qui avait été réalisée à la demande des autorités d'enregistrement et donc ils ont présenté les résultats de cette étude, tout simplement.

Pierre Cochat, le Président.- Bernard Guillot avait un commentaire.

M. Guillot, membre de la CT.- C'est un commentaire d'ordre général, d'abord pour souligner qu'avec le REMICADE, comme avec beaucoup d'anti-TNF, on a des réactions paradoxales avec les aggravations de maladie, comme vous pouvez l'observer ici, mais on l'observe aussi dans le psoriasis et dans d'autres pathologies. Donc ça n'a rien de spécifique.

Et la deuxième chose, c'est quand même, je trouve, très intéressant d'avoir ces cohortes prospectives avec un recul relativement important, parce que cela nous donne vraiment des arguments pour consolider ou déconsolider nos décisions. Moi, je trouve cela franchement intéressant, (*coupure son*) mis en parallèle de tout ce qui avait été présenté par (*inaudible – 1 :26 :28*) et qu'on sera amenés à rediscuter prochainement.

Pierre Cochat, le Président.- Tout a fait.

M. Blondon, membre de la CT.- Je voudrais juste répondre à Bernard, parce que je ne pense pas que dans le cadre en tout cas des MICI, du moins de la RCH, on ait des aggravations paradoxales. Ça, je pense que cela n'existe pas pour la RCH. Et encore une fois, l'indication des colectomies n'est pas si hétérogène que cela. C'est très différent de la maladie de Crohn, la RCH. Il y a rarement des colectomies à froid et essentiellement pour des motifs carcinologiques.

La plupart du temps, les colectomies se font vraiment dans cette situation très particulière que j'ai citée, qui est une espèce de tempête cytokinique dont on ne comprend pas vraiment la cause, qui, d'un seul coup, aggrave de façon fulminante les RCH, qui peut être aussi un mode d'entrée dans la maladie et que l'on appelle les colites graves. Les colites graves, c'est vraiment une entité clinique particulière. Ce n'est pas simplement une colite un peu plus grave que les autres. C'est une entité tout à fait spécifique, avec un traitement très particulier qui vise à éviter la mortalité par perforations coliques, qui est vraiment la hantise du gastro-entérologue. Le traitement de cette entité particulière, quand elle résiste, mais de façon très, très rapide à quelques jours de traitement, c'est la colectomie en urgence.

Le traitement passe par une corticothérapie ; en cas d'échec, soit la ciclo, soit l'infliximab, et là encore, sur une poignée de jours. S'il n'y a pas de réponse, c'est la chirurgie. Et donc, je pense que ce groupe-là a sans doute été surreprésenté dans le groupe qui a eu l'infliximab d'emblée. Et c'est putatif.

Pierre Cochat, le Président.- Cela veut dire que toutes les colectomies dont on parle là ont été des colectomies en urgence.

M. Blondon, membre de la CT.- Très vraisemblablement. Les autres indications sont vraiment très rares dans la RCH, contrairement au Crohn. Ce sont vraiment deux pathologies différentes. C'est pour ça.

Pierre Cochat, le Président.- François Gueyffier.

M. Gueyffier, membre de la CT.- Je voulais souligner que c'est effectivement une étude pas très habituelle par rapport aux dossiers que l'on voit de supériorité, de mise sur le marché. Là, c'est vraiment du suivi à long terme pour vérifier la tolérance. Et l'objectif, c'est de vérifier que les signaux auxquels on s'attendait, comme les infections graves, dans la pratique courante en observationnelle restent dans les limites de ce que l'on avait déjà identifié et qu'il n'y a pas d'autres signaux de tolérance sérieux.

Et du coup, c'est vrai que là, par rapport à la façon dont les résultats sont présentés, il y aurait peut-être un petit bémol. Il est dit quelque part qu'il n'y a pas de gestion du risque alpha. Et c'est vrai que l'idée, ce n'est pas une volonté de démonstration. Donc la problématique du risque alpha n'est pas la même que dans les études de supériorité. C'est vraiment vérifié qu'il n'y a pas de signaux particulier. Et donc, comme on est très exploratoire, c'est vrai que l'on n'a pas cette volonté de démonstration, donc la nécessité de réduire le risque de faux positifs. Une fois qu'on aura un signal nouveau fort, à ce moment-là, on pourra discuter ; quelle est la réalité de ce signal au plan statistique ? Mais c'est vraiment une philosophie différente de ce que l'on évalue l'habitude.

Et j'avais quand même une question. Du coup, c'est intéressant, cette histoire de colectomies liées à des poussées de colites graves. Est-ce que c'est le genre de signal qui avait pu être déjà observé dans les études comparatives initiales du dossier de mise sur le marché, ou est-ce que c'est vraiment lié à la problématique des patients que l'on traite, qui sont plus graves et du coup, qui font plus de complications ? Hugues, est-ce que tu te souviens ?

M. Blondon, membre de la CT.- Clairement, il n'y a pas d'excès de colectomies dans les études randomisées d'enregistrement. Ça, c'est absolument clair.

M. Gueyffier, membre de la CT.- Et donc je pense que c'est important aussi, quand on analyse ce genre de dossier, de mettre en relation les signaux que l'on voit comme cela, qui sont liés à priori au biais d'indication, et dire que dans les études randomisées où il n'y a pas le biais d'indication qui est parfaitement maîtrisé, le signal n'existait pas. C'est important pour l'interprétation. Toi, Hugues, tu as tout cela en tête. Nous, on ne l'a pas forcément.

M. Blondon, membre de la CT.- Oui, bien sûr.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Serge avait un commentaire, une question.

M. Kouzan, membre de la CT.- Oui, en fait, ça a été partiellement répondu à la fois par Hugues et François. Je me posais la question de savoir si le 16 % de colectomies versus le 4 % dans l'autre groupe était uniquement dû au biais d'indication ou si l'on pouvait penser à l'existence d'autres choses.

Je voulais poser une question à Hugues : d'un côté, il y avait un score de Mayo entre 5,6 et 5,9 et dans le groupe où il y avait 4 % de colectomies non traitées par RUMICADE, c'était un score de Mayo de 5. Je ne connais pas du tout ce score. Est-ce que cette différence de gravité est suffisante pour prévoir qu'il y aura beaucoup plus de colectomies et de crises cytokiniques dont tu parlais d'un côté versus l'autre ?

Et puis, est-ce qu'il n'y a pas des moyens de faire des ajustements pour essayer d'aller au-delà de cette simple constatation de ce gros déséquilibre de colectomies ? Effectivement, peut poser plus de questions ? Et je me demande toujours quel est l'apport de ces études où finalement, quand on a un signal, on dit : « Non, mais c'est parce que c'est déséquilibré. »

M. Blondon, membre de la CT.- J'ai du mal à répondre à ces deux questions. Sur le plan des ajustements, je ne suis pas compétent. Il faudrait se tourner vers Sylvie qui a déjà discuté de cela.

Pour les différences du score de Mayo, là encore, c'est vrai que c'est un petit peu troublant, mais je ne sais pas quoi te dire de plus que c'est ce que l'on observe. Là où, clairement, je pense que l'on peut retenir le biais d'indication, c'est notamment le fait que seulement un tiers des patients avait eu le traitement conventionnel avant d'avoir l'infliximab. Et ça, c'est quand même quelque chose qui est clairement interpellant, parce que c'est un indicateur très vraisemblablement d'une gravité supérieure, pas forcément de la maladie à l'entrée, mais de l'histoire clinique.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Patrick Semenzato.

M. Semenzato, pour la HAS.- Toujours sur les colectomies, il faut savoir que dans l'information du RCP, il est fait référence à des données « poolées » d'études randomisées contre placebo, qui avaient suggéré qu'il y avait moins de colectomies dans le groupe infliximab que dans le groupe placebo, la différence étant non statistiquement significative.

Et puis, il y avait eu aussi des données qui avaient été évaluées dans une autre étude randomisée qui sont également signalées dans le RCP, où un nombre significativement plus faible de colectomies était apparu. Du coup, le laboratoire avait demandé à ce que cela apparaisse dans l'indication et cela a été refusé par l'Agence européenne compte tenu de l'absence de preuves solides.

À nouveau, je reviens sur ce que je vous ai dit tout à l'heure, c'est-à-dire qu'au vu des discussions que vous avez soulevées sur le biais de l'indication, les différences de population, etc., et qui rendent difficilement interprétables, me semble-t-il, les résultats de l'étude, et au vu de ce que je viens de rapporter par ailleurs, en ayant discuté avec Hugues, et j'avais aussi posé la question à Monsieur Bigard de façon générale, il nous semblait qu'aujourd'hui, il n'y

avait pas de preuve qu'il y avait une réelle réduction, une augmentation en tout cas des colectomies. C'est pour cela que l'on a considéré qu'on ne pouvait pas conclure sur la base de cette étude. C'était un peu la position que l'on avait discutée aussi avec Hugues. Je ne sais pas si tu es toujours d'accord avec ça, mais c'est un peu comme cela que l'on avait traité ça.

M. Blondon, membre de la CT.- Je suis tout à fait d'accord et on a aussi les grandes données épidémiologiques de l'Ontario qui ont regardé l'évolution tendancielle de la chirurgie dans la rectocolite hémorragique avant et après l'introduction de l'infliximab dans la pratique courante, et qui n'ont pas montré de différence du taux de recours à la chirurgie, avant et après l'introduction de l'infliximab. Donc ça aussi, c'est sur des grosses populations. C'est une étude épidémiologique, ce n'est pas une étude prospective, mais ce sont des données aussi qui rassurent sur le fait qu'il n'y a pas d'augmentation réelle en population de risques de colectomies, à mon sens.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Serge Kouzan.

M. Kouzan, membre de la CT.- Moi, ça y est.

Pierre Cochat, le Président.- OK, très bien. Michel Clanet.

Michel Clanet, le vice-président.- Les anti-TNF sont susceptibles d'engendrer des encéphalopathies démyélinisantes, voire quelques neuropathie périphériques. Je n'ai pas regardé le dossier dans le détail, mais est-ce que, dans cette étude de pratique courante, ce type de complications a été mis en évidence ou pas ?

M. Blondon, membre de la CT.- Je me tourne vers Patrick parce que moi, je n'ai pas noté cela. Je dois dire que dans la pratique courante, nous sommes de gros, gros utilisateurs d'anti-TNF alpha, que ce soit l'infliximab ou les autres. Ce n'est absolument pas quelque chose que l'on observe en pratique clinique courante. Et je n'ai pas souvenir dans ma pratique d'avoir été confronté à ces pathologies.

M. Semenzato, pour le HAS.- D'accord. Monsieur Clanet, on avait regardé aussi parce que vous nous aviez alertés là-dessus, et c'est vrai que l'on n'avait pas retrouvé non plus cet élément-là.

Pierre Cochat, le Président.- OK. François.

M. Greyffier, membre de la CT.- En fait, ça figure dans le tableau, page 15/31. Il y a le nombre d'atteintes neurologiques démyélinisantes qui est similaire dans les trois groupes, qui est très faible : 2/1 000 à peu près au maximum.

Je voulais faire un commentaire général sur la difficulté de ce type d'étude et ce qu'il faut en demander. Je rejoins quand même assez l'avis de Bernard, que ce sont des études intéressantes. D'abord, il y a un élément important, c'est de savoir si l'on respecte à peu près l'AMM ou pas, donc vérifier que la population rejointe ne déborde pas par certains côtés de l'indication. Ensuite, c'est vérifier qu'il n'y a pas de signal qui serait inattendu parce que les études initiales sont trop courtes ou pas assez taillées. Ensuite, c'est vrai que ça génère des signaux qui sont compliqués à analyser parce que liés à ces biais d'indication.

Donc il y a deux points importants, c'est le fait qu'il y a des biais d'indication et qui sont illustrés. Et malgré la confiance des statisticiens dans leurs méthodes pour redresser les problématiques de biais d'indications, je pense qu'il pourra en rester de toute façon et qu'ils seront difficiles à interpréter. Et du coup, c'est important de vérifier le signal en question, dans la mesure où les études initiales randomisée fiables avaient même suggéré le contraire. Donc là, c'est relativement rassurant. Enfin, c'est rassurant, oui et non, mais disons qu'il y a une interprétation raisonnable qui est la sévérité. Les patients ne sont pas les mêmes. Ceux que l'on traite par des anti-TNF, comme on sait qu'il y a des effets secondaires graves comme les infections, on ne va pas le donner au tout-venant. On le donne plutôt aux gens qui en ont vraiment besoin, qui sont plus sévères. Donc, c'est une interprétation logique.

Cela ne veut pas dire que c'est totalement rassurant, mais en même temps, je pense que ce type d'étude est quand même raisonnable pour vérifier que l'on n'est pas en dehors des clous et qu'il n'y a pas de truc surprenant. Si on ne fait aucune étude de ce genre-là, c'est compliqué d'être rassuré sur des médicaments qui ont un bénéfice-médicament qui n'est pas complètement évident.

C'est difficile à interpréter. Je ne pense pas que ce soit inutile de plus en faire, cela me paraît compliqué. C'est comme ne plus faire de système de pharmacovigilance, parce que la pharmacovigilance est extrêmement biaisée. C'est une décision difficile et je pense que ce n'est pas absurde de faire ce genre d'étude, même si leur interprétation laisse toujours à désirer.

Pierre Cochat, le Président. - Oui, bien d'accord. Valérie.

M. Blondon, membre de la CT. - Finalement, on trouve qu'elles ne servent pas à grand-chose quand elles ne montrent pas de signal. Mais quand il y a un signal qui apparaît, on est très contents qu'elles aient été faites.

Pierre Cochat, le Président. - Oui, tout à fait. Valérie.

M^{me} Garnier, membre de la CT. - J'aurai une question pour Hugues. D'après ce que j'observe un petit peu de mon côté, quand j'ai regardé le dossier, je n'ai pas du tout été étonnée par ce biais de sélection potentiel. En fait, je m'interrogeais sur la place du REMICADE dans la rectocolite. Hugues l'a dit, il y a le frein de la nécessité d'une hospitalisation puisque l'on est en perf versus d'autres anti-TNF qui sont en sous-cutané, donc administrables en ambulatoire.

J'ai entendu aussi l'explication d'Hugues des formes d'emblée graves qu'on orientera directement sur de l'infliximab, mais est-ce qu'il n'y a pas aussi les échecs des anti-TNF qui sont orientés vers le REMICADE, et en fait, dans certains cas, le REMICADE arriverait en ultime recours sur des patients forcément beaucoup plus graves ? Moi, c'est ce que j'ai l'impression d'observer dans ma pratique observationnelle.

M. Blondon, membre de la CT. - Alors, c'est vrai. Cela illustre deux biais parce qu'effectivement, il y a d'autres anti-TNF alpha qui sont sous forme sous-cutanée, auto-administrés à domicile et d'usage beaucoup plus aisé en général pour les patients. Très

clairement, là aussi, cela illustre le biais de sélection du REMICADE, encore une fois, qui est une injection hospitalière et qui est très certainement donné aux formes les plus graves.

Ensuite, l'infliximab peut être donné en « switch » après l'échec d'un autre anti-TNF alpha par voie sous-cutanée. Et le switch, la plupart du temps, se fait plutôt dans ce sens-là, c'est-à-dire d'abord la forme sous-cutanée et ensuite l'infliximab qui, à tort ou à raison – là, il n'y a pas de démonstration claire de cela –, a la réputation d'être plus efficace.

Effectivement, il y a sans doute des « switchs » et l'infliximab est sans doute réservé intuitivement par les praticiens aux formes les plus sévères. Je ne sais pas si j'ai répondu exactement à ta question, en fait.

M^{me} Garnier, membre de la CT.- Exactement. Merci.

Pierre Cochat, le Président.- Sylvie, peut-être que tu pourrais répondre à Serge, d'ailleurs, par la même occasion.

M^{me} Chevret, membre de la CT.- Oui. Il y a des méthodes pour analyser proprement ces données. Du coup, moi, ce qui m'interpelle, c'est : qu'est-ce que l'on attend de ces études ? Est-ce qu'il y avait des hypothèses ? Parce que quand vous dites : « On trouve un surrisque d'infections graves, mais c'est normal, on le sait », si on sait tout, pourquoi on leur demande de le faire ? À partir de quand on va penser que ce qu'on observe est au-delà de ce que l'on attendait ? C'est cela qui me frappe.

Après, vous dites : « C'est observationnel, les groupes sont différents, on ne peut pas conclure. » Je trouve cela étrange par rapport au fait que l'on met en place ces études, que vous dites que c'est différent, qu'il y a des biais d'indication, mais du coup, on ne peut pas les prendre en compte. Alors que si, on peut les prendre en compte. C'est cela qui m'interpelle. Qu'est-ce qu'on attendait de ces données et pourquoi là tout d'un coup on se contente de données brutes dans toutes les différences ne sont pas prises en compte alors qu'il y a des méthodes pour cela ? Et on dit : « On ne sait pas. »

Faire des cohortes, c'est très bien, mais on va en avoir de plus en plus, et si on ne se pose pas la question clairement, on a l'impression que là, le signal, cela va être un peu le pifométrique. Cela va être le ressenti de chacun : « c'est trop », « ce n'est pas assez ». C'est cela qui me frappe.

Pierre Cochat, le Président.- Moi, mon sentiment – je n'y étais pas quand ça a été mis en place pour ces produits-là –, c'est que c'est vraiment ce que dit François. C'est pour vérifier qu'il n'y a pas un élément auquel on ne s'attendait pas qui apparaîtrait et qui n'aurait pas été attendu sur la base des premières études. Donc je trouve que l'observationnel, dans ce cas-là, a quand même toute sa place, même s'il ne répond pas aux exigences méthodologiques que tu attends et que tout le monde attend. Moi, cela ne me choque pas plus que ça. Pour moi, cela fait quand même typiquement partie des études post-inscription.

M^{me} Chevret, membre de la CT.- Cela veut dire qu'on met en place ces études uniquement pour voir s'il y a des événements qu'on n'a jamais vus.

Pierre Cochat, le Président.- Principalement, oui. Dans mon esprit, c'est ça.

M. Blondon, membre de la CT.- Si je peux intervenir, il y a quand même deux signaux qui *a priori* ne sont pas dépendants de l'indication parce qu'ils ne concernent pas la gravité de la maladie, qui pouvaient être à redouter, qui étaient l'augmentation potentiellement attendue et dont il était important de vérifier qu'il n'y ait pas de surrisque. Le premier, c'était l'augmentation du risque de tumeur, et le deuxième, c'est un signal qui est plus faible, mais qui existe avec ces médicaments, qui était l'augmentation du risque d'insuffisance cardiaque ou de décompensation cardiaque. Et ça, ça ne dépend pas *a priori* de la gravité et du biais d'indication. Et je pense que c'est important et rassurant pour le clinicien d'avoir cette donnée.

M^{me} Chevret, membre de la CT.- Je dis juste que je trouve ça dommage que ce ne soit pas mis plus en avant par rapport aux craintes que l'on a, et pour justifier le fait qu'effectivement, on se contente de donner sur des groupes avec des biais d'indication, puisque les événements que l'on veut étudier ne sont pas liés à ça. Mais je trouve cela toujours plus satisfaisant d'avoir des questions et des hypothèses quand on met en place quelque chose, c'est tout.

Pierre Cochat, le Président.- Dans mon esprit, c'est justement pour laisser la porte ouverte, non pas aux questions que l'on se pose, mais à celles que l'on pourrait se poser, ce qui est un petit peu différent.

M^{me} Chevret, membre de la CT.- Oui, mais il faut distinguer celles qui peuvent être liées à un biais d'indication ou pas. Sinon, je trouve que les conclusions ne sont pas satisfaisantes puisque j'entends depuis tout à l'heure ce biais d'indication qui apparaît, « on ne peut pas conclure », « on ne sait pas ». Du coup, je trouve que ça rend le message confus.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, on ne peut-être pas donné les outils que l'on aurait dû, c'est ce que tu veux dire ?

M^{me} Chevret, membre de la CT.- Oui, je veux dire, pour certaines des limites que vous mettez en avant, c'est simplement parce qu'ils n'ont pas utilisé des outils qui existent. Cela pouvait être en plus pour justement dire : « Par rapport au biais d'indication, si on le prend en compte par telle méthode, on a tel résultat. » C'est juste ça. S'ils essaient de publier par exemple cette étude, je pense qu'on va leur demander. C'est requis maintenant dans les publications dans les journaux internationaux.

Pierre Cochat, le Président.- OK. François Lacoïn.

M. Lacoïn, membre de la CT.- Oui, juste un commentaire, parce que sur ces études post-inscription, je trouve restrictif ce que vous dites. Certes, c'est pour voir s'il y a des signaux qui apparaissent, mais au-delà des biais d'indication, on peut faire des études post-inscription sans biais d'indication, mais avec un recrutement qui va être différent des études qui sont faites pour l'AMM. On a quand même un élargissement des indications. On a moins de restrictions sur les critères de non-inclusion des études. On va avoir des patients qui peuvent être plus âgés. On va avoir des patients qui vont être polypathologiques. On va avoir des patients qui prennent des médicaments plus largement que dans les études pour l'AMM, sans être pour autant dans un biais d'indication.

Donc on va avoir des informations au cours de ces études qui me paraissent fondamentales, sans pour autant qu'il y ait de biais d'indication. Certes, on va recueillir des informations aussi bien en termes de bénéfice du produit qu'en termes de signal éventuel chez des patients plus larges, plus variés que ceux qui sont dans les études pour l'AMM.

M^{me} Chevret, membre de la CT.- De toute façon, c'est fait pour ça les études observationnelles. Effectivement, c'est pour améliorer la validité externe des résultats de ces essais randomisés qui, bien évidemment, on l'a vu dans le Covid, ont des populations qui sont restreintes. Mais je n'ai pas dit le contraire. C'est juste une réaction par rapport à ce que j'entends.

M. Lacoïn, membre de la CT.- Ce n'était pas par rapport à votre commentaire, Sylvie. C'était plutôt par rapport au commentaire de Pierre sur l'intérêt des études de post-inscription que j'ai trouvé un peu restrictif.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, oui, je suis d'accord.

Écoutez, l'heure tourne. Même si l'on avait un peu d'avance, on va essayer de ne pas la perdre. Tu peux nous redire, Patrick, quelle était la revendication du laboratoire ? Je ne l'ai pas retrouvée.

M. Semenzato, pour la HAS.- Pas de revendication particulière. Ils vous présentaient les résultats de cette étude qui avait été demandée dans le cadre de l'AMM.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord, qui a priori n'induisent pas de modification de notre avis. Il faut que l'on se prononce là-dessus sur le maintien ou non de l'avis. Et si c'était le non-maintien, on revotera. Est-ce que tu peux nous redonner l'avis, Patrick, en termes de SMR et d'ASMR, ce qui avait été donné.

M. Semenzato, pour la HAS.- Le médicament avait un SMR qui était important et l'ASMR était de niveau II, sachant que c'est une ASMR assez ancienne puisqu'elle date du 18 juillet 2007. Et donc la commission avait considéré qu'il y avait une ASMR de niveau II, considérant que le produit était, à l'époque, une alternative à l'intervention chirurgicale.

Pierre Cochat, le Président.- C'est quand même un point qui peut peut-être être rediscuté, parce que je ne sais pas si, actuellement, on mettrait une ASMR II.

M. Mercier, membre de la CT.- Oui, je crois qu'il y a une évolution progressive de la commission sur les ASMR.

Pierre Cochat, le Président.- Clairement, oui.

M^{me} Putzolu, pour la HAS.- Et ces conclusions avaient été confirmées dans un avis de réévaluation en 2014, qui est plus récent.

Pierre Cochat, le Président.- Et le tout premier datait de quand ?

M^{me} Putzolu, pour la HAS.- 2007.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Donc l'ASMR II était restée ASMR II. C'était 2007 et 2014.

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

Pierre Cochat, le Président.- Je ne sais pas ce que vous en pensez. Moi, ça me paraît quand même discutable. Bernard.

M. Guillot, membre de la CT.- En fait, ça dépend un peu de l'arsenal thérapeutique dont disposent les gastro dans cette pathologie. Le REMICADE reste la seule ou quasiment la seule alternative, en dehors des immunosuppresseurs traditionnels. Moi, je dirais qu'à la limite, on peut laisser le II. Si, par contre, il y a beaucoup d'autres anti-cytokines ou anti-je ne sais quoi qui sont apparus et qui ont donné des résultats intéressants, peut-être en face à face avec le REMICADE, (*coupure son*). Je n'ai évidemment pas les éléments pour répondre, mais je suppose que Hugues peut nous aider.

M. Blondon, membre de la CT.- Alors, il y a deux points. C'est vrai que cette ASMR historique montre à quel point les anti-TNF alpha, et en premier lieu l'infliximab, ont été clairement une révolution thérapeutique dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques du tube digestif. Les choses ont évolué depuis puisqu'il y a d'autres anti-TNF alpha qui sont apparus. Et maintenant, il y a d'autres molécules comme le vedolizumab, l'ustekinumab, qui peuvent être utilisées dans cette indication, voire le tofacitinib dans la RCH également.

Donc effectivement, l'arsenal thérapeutique s'est élargi. Ceci dit, les anti-TNF alpha restent quand même le *backbone* des prises en charge des RCH graves. C'est clairement une ASMR historique, qui correspond à la position qu'avaient ces médicaments en 2004, 2005, 2006, quand ils sont arrivés. D'ailleurs, c'était un peu avant. Maintenant, c'est vrai que l'on peut rediscuter de leur place, mais cela dépasse un peu (*inaudible – 1 :54 :42*) sur ces données purement de tolérance, en fait.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, je suis d'accord. On n'a pas les éléments de comparaison pour le repositionner. Moi, je suis d'avis de maintenir. Entendu. On vote pour le maintien ou non.

M. Niaudet, membre de la CT.- Il n'y a pas tellement de raisons de revenir sur ce qui a été une révolution. Ça l'a été, ça le reste.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, je suis d'accord.

M. Guillot, membre de la CT.- Oui, sauf si l'on avait un médicament qui s'était comparé à REMICADE et qui avait montré qu'il faisait vraiment beaucoup mieux. Mais aujourd'hui, on n'en a pas. Pas à ma connaissance.

Pierre Cochat, le Président.- Absolument.

M. Blondon, membre de la CT.- En cas d'échec, on a d'autres alternatives.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, on parle de lignes différentes là. On y va, Elisabeth.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour le maintien des conclusions précédentes.

Pierre Cochat, le Président.- OK, merci. Est-ce qu'on ne l'adopterait pas sur table aussi ?

M^{me} Putzolu, pour la HAS.- Oui, comme les deux précédents.

Pierre Cochat, le Président.- OK, ça marche.

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