



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 2 février 2022

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. Examen inscription : RIZMOIC 0,2 mg (CIO)* (magnésium (stéarate de) naldémédine (tosilate de)) (CT-19544) SHIONOGI SAS

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On passe à RIZMOIC.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Je fais rentrer l'expert. Concernant ce dossier, tous les membres présents peuvent assister au débat. Concernant notre expert, le Professeur Marc-André Bigard, il n'a pas été identifié de liens susceptibles de le placer en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Bonjour, Monsieur Bigard. Vous connaissez la façon dont cela se passe. On va demander d'abord au chef de projet de nous présenter le dossier, puis je vous donnerai la parole, ensuite à Hugo Blondon.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci. Bonjour à tous et bonjour Monsieur Bigard. Pour cette expertise, en dehors de Monsieur Bigard, Monsieur Blondon a également été sollicité. J'ai aussi eu un échange avec Sylvie Chevret pour une comparaison indirecte qui était fournie dans le dossier.

Le dossier RIZMOIC, c'est le nom de la spécialité dont le principe actif est la naldémédine. C'est un dérivé de la naltrexone, un antagoniste et récepteur opioïde mu, delta et kappa, récepteurs présents dans les tissus tels que ceux de l'appareil digestif, avec l'idée que le médicament neutraliserait l'effet constipant des opioïdes sans interférer sur les récepteurs présents au niveau du système nerveux central.

Le laboratoire demande la prise en charge de RIZMOIC 200 mg qui se présente sous forme de comprimés. Il demande la prise en charge en ville et à l'hôpital dans le traitement de la constipation induite par les opioïdes chez les adultes qui ont été préalablement traités par un laxatif. L'AMM européenne date de février 2019. Les revendications du laboratoire : SMR modéré, ASMR mineure dans la prise en charge. Ils demandent un ISP. Ils considèrent que leur produit est un traitement de première intention.

La population cible estimée est de 800 000 patients, dont 104 000 seraient traités par opioïde. En effet, la constipation induite par les opioïdes peut apparaître dans deux contextes : soit les douleurs sont d'origine cancéreuse, soit les douleurs ne sont pas d'origine cancéreuse.

Je vais rapidement décrire le contenu du dossier et laisser Monsieur Bigard commenter les populations des études, les principaux résultats, notamment la discussion sur la quantité d'effets. Il n'y a pas vraiment de discussion sur la tolérance. Monsieur Bigard vous fera ses propositions d'analyse sur l'intérêt et la place de ce produit dans la prise en charge des patients.

Concernant le dossier d'évaluation, c'est un dossier d'évaluation assez solide en termes de données. Dans l'indication sanctionnée par une AMM, on dispose de quatre études cliniques, toutes de phases III comparatives randomisées double aveugle qui ont évalué l'efficacité et la sécurité de la naldémédine en comparaison au placebo.

On dispose de deux études qui ont un design tout à fait similaire :

- L'étude COMPOSE-1 incluant 547 patients et COMPOSE-2 incluant 553 patients, avec pour objectif de démontrer la supériorité d'efficacité de la naldémédine en comparaison au placebo après trois mois de traitement, 12 semaines, chez des patients qui avaient des douleurs chroniques d'origine non-cancéreuse.
- L'étude COMPOSE-3 dans cette même population, douleur chronique d'origine non-cancéreuse, incluant 1 240 patients et dont l'objectif principal était la tolérance de la naldémédine, toujours en comparaison au placebo, avec un suivi allant jusqu'à 52 semaines.

Donc, trois études, deux d'efficacité et une de tolérance pour les douleurs d'origine non-cancéreuse.

On a également une étude pour les patients qui ont des douleurs d'origine cancéreuse : l'étude COMPOSE-4 incluant un plus faible effectif, 193 patients, uniquement au Japon. Cette étude avait un objectif de supériorité et d'efficacité après deux semaines de traitement. Le critère de jugement était le même : le pourcentage de répondeurs, les répondeurs étant définis comme avoir au moins trois selles spontanées par semaine et au moins une selle de plus spontanée par semaine par rapport à l'inclusion dans les études. C'était le même critère de jugement.

Je ne commente pas la taille d'effet. Par contre, on peut dire que dans un premier temps, le produit est plus efficace qu'un placebo.

Concernant la tolérance, je vais vite en dehors de deux points. Nous n'avons pas vraiment de choses particulières. On peut simplement noter que l'on ne dispose pas de comparaison avec les traitements actifs indiqués dans cette situation. Je vous rappelle qu'il y a deux médicaments disponibles en France :

- Le RELISTOR, méthylalatrexone, qui s'administre par voie sous-cutanée, ayant un SMR important dans la sous-population des patients en soins palliatifs et un stade avancé de la maladie et un SMR faible chez les patients ayant des douleurs non-cancéreuses.
- Le MOVENTIG, naloxéfol, qui s'administre par voie orale comme RIZMOIC et indiqué dans une situation analogue à celle de RIZMOIC. Il a un SMR faible et pas d'ASMR dans la prise en charge.

Voilà pour le résumé des données.

M. le P^r CLANET, Vice-Président. - Monsieur Bigard.

M. le P^r BIGARD. - Ce qui frappe dans ce dossier, qui est un bon dossier par rapport au dossier précédent que nous avons vu avec le MOVENTIG, c'est qu'il y a des études chez des patients non-cancéreux et des patients cancéreux. Ce sont des populations complètement différentes. L'étude sur les populations des douleurs chroniques non-cancéreuses s'est faite essentiellement aux États-Unis. C'est une population très particulière : âge moyen 50 ans, 60 % de femmes, poids moyen 90 kilos, IMC moyen 31, 80 % de blanc. Manifestement, on a affaire à une population du nord-est des États-Unis où il y avait d'importantes « épidémies »

de gens qui prenaient des morphiniques.

Ce qui frappe aussi, c'est qu'on ne sait pas pourquoi ils prennent des morphiniques. Il n'y a pas de cause. On nous dit qu'ils ont mal, mais où, on ne sait pas. Ils ont eu mal où, on ne sait pas. Ce sont des gens qui prennent des doses assez importantes, 130 mg d'équivalents morphine par jour depuis plusieurs années, depuis cinq ans et qui vont à la selle, grosso modo, une fois par semaine. Quand on les met sous ce traitement pendant 12 semaines, on va gagner une selle. Ce n'est pas formidable. On a une différence de 13 %, des NNT qui vont de 8 à 6 selon les deux essais.

Quand on regarde COMPOSE-3, c'est un essai de tolérance qui ne nous apporte pas grand-chose. On gagne 1,6 selle par semaine sur une période d'un an. Ce qui nous intéresse, ce sont les effets indésirables, qui sont à peu près les mêmes, notamment le taux de manifestation de sauvagerie d'opioïde. C'est le même dans les deux groupes.

L'essai COMPOSE-4, c'est complètement différent. Ce sont des patients cancéreux, des Japonais. Ils sont beaucoup plus petits et le poids moyen est de 60 kilos, moitié hommes, moitié femmes. Ce sont des cancers du poumon et des cancers du sein. On a également un effet positif du médicament par rapport au placebo, avec une différence plus importante, une différence de 36 %. On gagne environ 2,5 selles par semaine.

Quand on regarde ces deux dossiers, le dossier est meilleur que le dossier précédent, le dossier MOVENTIG, mais il démontre la même chose. C'est meilleur qu'un placebo. On n'a pas de comparaison entre les différents médicaments et on comprend qu'on n'en aura jamais. On va regarder par rapport aux médicaments dont on dispose en France, qui sont différents des États-Unis puisque le RELISTOR que nous avons en France est uniquement par voie sous-cutanée, alors qu'aux États-Unis, il existe également par voie orale. C'est différent.

La méta-analyse, qui vaut ce qu'elle vaut, dit que les trois molécules sont supérieures au placebo. Elle place la naldémédine en tête parce qu'elle a un meilleur dossier. C'est ce que l'AGA, *American Gastroenterological Association*, dit également. Elle a publié des recommandations assez récentes entre 2019 en disant : « S'il y a un échec des premières lignes, on donne un PAMORA ». La meilleure force de recommandation, c'est la naldémédine, RIZMOIC, parce que le dossier est meilleur. Ils mettent une haute qualité de preuve. Ils mettent la même force de recommandation au naloxéfol, mais la qualité de preuve est modérée puisque le dossier était moins bon. Il n'y avait aucune étude chez les patients cancéreux pour le naloxéfol, MOVENTIG.

En France, on se sert de ces médicaments dans deux circonstances :

- Dans les soins palliatifs où le RELISTOR est assez efficace. Il a eu un SMR important dans cette situation avec une ASMR IV, ce qui est assez beau pour un médicament de la constipation, sachant que lorsque vous donnez ce médicament, vous faites l'injection et les patients vont à la selle une, deux ou trois heures après. On voit l'effet du médicament. Lorsqu'on donne les médicaments par voie orale, c'est différent. C'est plutôt 12 heures après que les patients vont à la selle. Le MOVENTIG avait été classé SMR faible, ASMR V.
- Le RIZMOIC a fait la preuve de son efficacité dans deux situations cliniques, mais on

n'a pas l'impression qu'il est meilleur. On a l'impression que c'est à peu près la même chose, même si le dossier est meilleur. Le médicament donne à peu près la même quantité d'effets, c'est-à-dire à peu près une selle, une selle et demie par semaine, donc une quantité d'effets assez faibles sans retentissement sur la qualité de vie.

Dans cette population américaine de femmes obèses, leur qualité de vie en six semaines ne s'est pas améliorée, si on prend une qualité de vie générique. Par contre, si on prend un questionnaire spécifique sur la constipation, il y a une amélioration.

J'ai trouvé que dans ce dossier, il n'y avait pas d'arguments pour évaluer le RIZMOIC de façon différente du MOVENTIG, mais ce sera à vous d'en juger.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci. Hugues.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Je n'ai vraiment pas grand-chose à ajouter. C'est le troisième médicament de la même famille que l'on voit à la commission. Il ne s'est pas comparé aux autres, donc l'ASMR ne peut être que V. Sur le plan du SMR, les études sont bien faites dans deux populations différentes, y compris une population cancéreuse, mais avec une durée de suivi très faible pour la population cancéreuse.

Une petite différence entre les études sur les populations cancéreuses et non-cancéreuses :

- Chez la population cancéreuse, le médicament a été donné en *add-on*, ce qui se fait dans la pratique courante chez nous, avec une quantité d'effets un petit peu supérieurs dans ce cas-là.
- Chez les patients cancéreux, il a été donné contre placebo, ce qui n'est pas l'attitude habituelle.

Juste rajouter une chose pour vous donner une idée de la quantité des effets. Dans les études chez les patients non cancéreux, le critère classique d'évaluation qui n'est pas un critère très fort, soit l'obtention de trois selles par semaine, comme l'a dit Patrick, est obtenu chez 50 % des gens sous traitement et chez environ 35 % des gens sous placebo. La différence absolue est donc de l'ordre de 15 %. C'est une quantité d'effets qui reste faible et à peu près du même ordre de celle observée avec les médicaments précédents, avec toute la réserve qu'il n'y a pas de comparaison face à face, mais c'est du même ordre d'efficacité.

Je ne vois pas de raison d'avoir un SMR plus important que celui qui a été donné pour les médicaments antérieurs, donc je recommande un SMR faible. Je ne crois pas que les critères de l'IG sont remplis pour ce traitement.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci. Monsieur Bigard et Hugues, quand on a vu le dossier hier, je m'interrogeais sur le fait qu'il y ait une telle différence d'évaluation entre ces deux médicaments et le RELISTOR à qui on a donné un SMR important et une ASMR IV. Est-ce que sur le plan des études, c'est justifié ? Qu'est-ce que vous en pensez ?

M. le P^r BIGARD.- Sur le plan des études, ce n'est pas justifié, je pense, mais c'est une évaluation qui date d'il y a plusieurs années. Le RELISTOR est souvent assez mal classé dans les recommandations internationales. En France, on n'a du RELISTOR que par voie sous-cutanée, donc c'est différent que quand on a des évaluations avec des voies orales mélangées

aux sous-cutanées. C'est un médicament qui a eu une ASMR IV uniquement pour une population en soins palliatifs, donc c'est une population très particulière. C'est ce qui a justifié cette ASMR IV. C'était le premier.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Monsieur le chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- On a revu RELISTOR, le bromure de méthyl naltrexone, à deux reprises. Historiquement, comme l'ont rappelé mes deux référents, la Commission était enthousiasme dans cette population. Par contre, on l'a revu en réévaluation dans la population de douleurs non-cancéreuses. Et là, il a eu une ASMR V et un SMR faible sur un dossier assez similaire à celui dont on discute.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Est-ce qu'il y a d'autres questions ou des commentaires ? Je crois que vous nous avez convaincus.

M. le P^r BIGARD.- Comme le disait Hugues, c'était le premier. C'était une nouvelle classe. Les PAMORA, on ne connaissait pas avant le RELISTOR.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Monsieur Bigard, je vais vous remercier encore une fois.

M. le P^r BIGARD.- Je vous en prie. Passez une bonne après-midi. Merci. Au revoir.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci à vous. Hugues, tu veux rajouter quelque chose.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Non, tout a été dit. Cela ne me paraît pas être un dossier très complexe, un peu moins complexe que le précédent. Je pense que l'on y passera moins de temps.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Peut-être un peu de temps. Quand on en a discuté en bureau hier, on était d'accord pour vous suivre avec un SMR faible et une ASMR IV. L'ISP n'est pas demandée.

Serge.

M. le D^r KOUZAN.- Je me posais la question de la valorisation de ce médicament pour deux raisons. La première, c'est que le dossier est meilleur, ne serait-ce qu'ils ont fait une démonstration chez les patients en soins palliatifs alors que MOVENTIG, il n'y en avait pas autant que je m'en souviens. D'autre part, même si c'est un essai de très courte durée chez les Japonais, on a l'impression que la quantité d'effets était plus importante. Personnellement, je me posais la question : Est-ce qu'on ne pourrait pas upgrader le SMR à modéré, surtout en regard des performances du RELISTOR, si j'ai bien compris ce qu'avait dit Monsieur Bigard, étaient du même ordre de grandeur.

Je ne sais pas ce qu'en pense, Hugues.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Hugues, qu'est-ce que tu en dis ?

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Je trouve qu'on n'a pas beaucoup d'arguments. L'étude chez les patients atteints de cancer a le mérite d'exister, mais c'est une étude chez une population

particulière dont on ne connaît pas la transposabilité. Monsieur Bigard l'a dit en filigrane, ce sont des patients asiatiques, maigres. Est-ce que c'est transposable dans la population ? On n'en sait rien. Elle est courte, par ailleurs. Le troisième point, l'effet un peu plus important que les 15 % que j'ai donnés pour les autres études, c'était une utilisation du médicament en *add-on* du traitement locatif habituel et non pas contre placebo. Chez les autres patients, dans les deux premières études chez les patients non-cancéreux, les patients n'ont aucun traitement laxatif et dans ce cas de figure, le médicament fait une petite selle de plus par semaine, 15 % des bénéfices en plus sur le critère principal. Même si les études sont meilleures, la quantité d'effets ne justifie pas, à mon sens, de valoriser ce produit par rapport aux autres.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Sylvie, puis le chef de projet.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je voulais acheter deux choses. Les études ont un suivi différent et le pourcentage de données manquantes dans ces études est assez important, de l'ordre de 20 %. Ils ont donné des estimations en faisant varier les imputations de ces données manquantes. Cela a un impact important, de façon attendue vu le volume, sur la différence observée parce qu'on passe d'une différence absolue de 15 % à 7 ou 9 % selon l'essai. Enfin, une chose que je ne suis pas sûre d'avoir entendue, c'est le fait que 20 % des inclus dans l'essai des malades cancéreux ont arrêté le traitement à cause d'un événement indésirable dans ce bras. Je ne sais pas si vous l'aviez commenté.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci Sylvie. Hugues.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Je voulais juste ajouter une chose, parce que j'ai oublié de le dire et, là aussi, Monsieur Bigard l'a évoqué mais à peine. On manque aussi de données de qualité de vie, ce qui est fondamental dans ce type d'études.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Monsieur le chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais insister, comme vous l'aviez fait d'ailleurs en bureau, sur le fait que l'on regrette de ne pas avoir une évaluation robuste sur la qualité de vie et que les résultats présentés ne permettent pas de conclure. C'était une première remarque. Autre remarque. On avait revu le MOVENTIG. Le laboratoire avait souhaité qu'on réévalue la première appréciation que la commission avait rendue, donc ils avaient présenté des données complémentaires. Je vous lis un petit passage pour éclairer le point soulevé par Serge Kouzan. Il y a deux dosages pour le MOVENTIG. Il y avait un des deux dosages pour lesquels l'efficacité était mal établie. Je passe puisqu'il y avait l'autre dosage. *« Chez les patients ayant des douleurs cancéreuses, l'efficacité et la tolérance aux deux posologies restent mal évaluées. On dispose néanmoins de données cliniques issues d'études sans groupe contrôle. L'effet symptomatique attendu reste modeste et n'est toujours pas établi que la qualité de vie de ces patients soit améliorée. Mais compte tenu du mécanisme d'action du naloxégo, son efficacité sur le traitement de la constipation ne devrait pas dépendre de la situation clinique ayant motivé la prescription de l'opioïde ».*

Autrement dit, on a les mêmes manques pour les deux dossiers : quantité d'effets faibles, une démonstration chez les patients atteints de douleurs cancéreuses qui n'est pas optimum. C'est peut-être un peu mieux pour ce dossier, mais c'est court, deux semaines. Ce sont des patients japonais, comme l'a souligné Hugues. Enfin, pas de démonstration sur la qualité de vie, qui

aurait peut-être été un critère plus qu'important.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci. Nous passons au vote. En bureau, nous avons décidé de suivre Hugues et Monsieur Bigard et de proposer un SMR faible et une ASMR V. On passe au vote.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- On vote ISP, SMR et ASMR.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je ne crois pas qu'il y ait de demande d'ISP.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y a une demande d'ISP du laboratoire, tout à fait.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On n'avait dit pas d'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour l'absence d'ISP, 22 voix pour un SMR faible, 22 voix pour une ASMR V.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci. On l'adopte sur table. Tout le monde est d'accord.

Un chef de projet, pour la HAS.- D'accord.

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