



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 29 juin 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. ZEPOSIA - Observations – Extension d'indication

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à ZEPOSIA. Nous n'avons pas d'expert externe.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour. Pour ZEPOSIA, à la suite de l'examen et de l'adoption du dossier ZEPOSIA le 1^{er} juin, la commission a donné un avis défavorable à son inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM suivante : traitement des patients adultes atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un agent biologique.

Le libellé d'indication revendiqué était plus restreint. Il s'agissait du traitement des patients adultes atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et à un agent biologique.

Pour rappel, le SMR insuffisant est justifié par l'absence de place démontrée dans la stratégie thérapeutique de la RCH en troisième ligne de traitement au vu des données cliniques présentées par le laboratoire.

Le laboratoire CELGENE a donc formulé des observations qui vous ont été envoyées. Elles portent principalement sur le niveau de SMR important revendiqué par le laboratoire et leur argumentaire repose sur deux points.

Le premier point est la contribution du Professeur Peyrin-Biroulet, chef du service gastroentérologie et hépatologie du CHRU de Nancy, qui explique que chez les patients en échec des anti-TNF, du védolizumab, de l'ustékinumab et du tofacitinib, la colectomie est indiquée. Cette intervention chirurgicale ne guérit pas ces patients qui gardent des séquelles à court ou long terme dans près d'un cas sur deux. L'accès des patients atteints de RCH à cette innovation thérapeutique et à ce nouveau mécanisme d'action permettrait d'améliorer leur quotidien en cas de forme réfractaire et ainsi d'éviter le recours à une colectomie et/ou une hospitalisation.

Le deuxième point était un rappel des données déposées avec un comparatif aux données déposées pour STELARA, produit pour lequel la commission avait octroyé un SMR important et par d'ASMR dans le même périmètre que celui demandé par ZEPOSIA.

Le laboratoire termine son argumentaire en concluant que compte tenu :

- du besoin médical, en particulier chez les patients non naïfs de traitement biologique, et de l'opportunité que représente ZEPOSIA de donner accès à un nouveau mécanisme d'action dans cette maladie chronique ;
- de la démonstration sur des critères pertinents de la supériorité de ZEPOSIA versus placebo sur la population d'analyse statistique, donc la population globale des patients naïfs et non naïfs de traitement biologique ;

- du développement de ZEPOSIA concomitant et présentant de nombreuses similitudes, en termes de méthode et de résultats avec celui de STELARA ;

il sollicite un SMR important chez les patients en échec à un traitement conventionnel et à un agent biologique.

De notre côté nous avons réinterrogé le Professeur Bigard, qui était notre expert sur le dossier. Pour lui, le fait de ne pas disposer de ce traitement ne constitue pas une perte de chance pour les patients atteints de RCH. Le dossier de STELARA était meilleur que celui de ZEPOSIA pour plusieurs raisons. D'une part, les patients inclus dans l'étude de STELARA étaient tous symptomatiques avec des scores Mayo allant de 6 à 12. STELARA a mieux démontré son efficacité, tant à l'induction qu'au maintien de la rémission. La revue systématique avec méta-analyse en réseau de Lasa 2021 indique que chez les patients qui étaient précédemment exposés à une biothérapie, seuls l'ustékinumab, le tofacitinib et le filgotinib 300 milligrammes étaient significativement supérieurs au placebo pour l'induction d'une rémission clinique.

Seuls le tofacitinib et l'ustékinumab étaient supérieurs au placebo pour l'induction d'une amélioration endoscopique et l'ozanimod était le plus mal placé pour la survenue des effets indésirables graves, avec la survenue d'infections zoonotiques et d'événements cardiovasculaires transitoires.

Enfin, le rapport efficacité/effets indésirables en troisième ligne n'est pas établi pour l'ozanimod chez les patients traités antérieurement par une biothérapie après échec des traitements conventionnels par corticoïdes et immunosuppresseurs, ce qui était l'objet de la demande de prise en charge.

Je vais laisser le chef de projet vous rappeler rapidement les conclusions du rapport de Monsieur Bigard.

Un Chef de Projet, pour la HAS Pour compléter ce que vient de dire le chef de projet, d'une part, concernant STELARA, j'ai repris l'avis que nous avons rendu pour STELARA, qui date du 22 juillet 2020 dans le traitement de la rectocolite hémorragique. La commission avait donné un SMR important en troisième ligne et pas d'ASMR.

Pour rappel, la demande de prise en charge de STELARA reposait non pas sur une seule étude mais sur deux études de phase 3, de supériorité contre placebo, randomisées en double aveugle. Deuxièmement, les résultats étaient en faveur de STELARA y compris dans le sous-groupe de troisième ligne, y compris à l'induction, ce qui n'est pas le cas pour le produit que nous voyons aujourd'hui puisqu'à l'induction, dans le sous-groupe des patients en échec au traitement biologique, les résultats sont en faveur de l'intervention.

Enfin, il y avait une stratification qui avait été effectuée dans l'étude UNIFI à l'induction selon que les patients étaient en échec ou pas au traitement biologique donc méthodologiquement, c'était mieux fait, même si ensuite pour la phase d'entretien on mélangeait les patients qu'ils soient naïfs ou non de traitement biologique.

Quant aux conclusions de Monsieur Bigard, il a conclu qu'il n'était pas possible de positionner ce produit dans la stratégie thérapeutique compte tenu des résultats disponibles. Dans sa

conclusion, il rappelait les éléments de stratégie thérapeutique. Lorsque les patients sont en échec à un traitement conventionnel, on dispose actuellement des anti-TNF, en sachant que l'on peut changer d'anti-TNF et augmenter les doses. On peut aussi envisager la prescription du védolizumab, ENTYVIO, qui s'était comparé aux anti-TNF. Ensuite, chez les patients qui sont en échec au traitement conventionnel par corticoïdes, immunosuppresseurs et aux biothérapies, que je viens de citer, on dispose de l'ustékinumab (STELARA), du tofacitinib (XELJANZ) et potentiellement de l'ozanimod.

Monsieur Bigard concluait en disant que les données actuellement disponibles favorisent l'ustékinumab en raison des incertitudes sur la tolérance du tofacitinib et de l'absence de démonstration d'une efficacité dans cette situation pour l'ozanimod. ZEPOSIA n'a donc pas de place dans la stratégie thérapeutique dans le périmètre inclus dans l'AMM non retenue pour le remboursement et n'a pas de place dans le périmètre du remboursement. Il concluait donc à un service médical rendu potentiellement insuffisant.

Pierre Cochat, Président.- Ok. Y a-t-il des commentaires ou des questions ? Hugues, peut-être ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui. Je vais quand même dire un petit mot parce que j'avais un avis un peu divergeant initialement et j'étais plutôt favorable au fait que l'on prenne ce médicament pour deux raisons.

La première est que très clairement, dans la rectocolite grave, on a une succession de lignes avec une perte d'efficacité des divers traitements et que le besoin est insuffisamment couvert. D'autre part, clairement, ce médicament a démontré un effet contre placebo, un effet dans une seule étude qui a des caractères méthodologiques un peu moyens par rapport aux autres études, mais la principale difficulté que j'avais soulevée et pour laquelle nous n'avons pas de réponse, c'est qu'on a beaucoup de mal à trouver une place dans la stratégie thérapeutique de ce médicament, et que dans celle qui est proposée par le laboratoire, on n'a pas de démonstration probante par l'étude proposée de cette place, ce qui est une vraie problématique.

Cette problématique est accentuée par le fait qu'il n'y a pas de comparaison au comparateur et que maintenant nous avons vraiment deux médicaments très bien assis dans le traitement de cette pathologie. Nous avons deux classes de thérapeutiques très bien assises, qui se sont comparées entre elles et qu'il faut vraiment privilégier par rapport à toutes les autres, que sont la classe complète des anti-TNFα d'un côté, et de l'autre côté le védolizumab.

Je me suis effectivement que tous les nouveaux entrants à partir de maintenant, clairement, pour trouver leur place, devraient se comparer à l'un ou l'autre de ces médicaments, ou aux deux, qui sont maintenant des médicaments incontournables de référence.

Pour conclure, j'avais trouvé une toute petite place qui était peut-être en troisième ligne lorsque les autres traitements, notamment le védolizumab et les anti-TNF, ne sont pas administrables pour une raison X ou Y mais je ne sais même pas si cette population existe.

Il faut peut-être des études complémentaires sur ce médicament pour trouver sa place et l'avis qui a été rendu, même si j'avais un avis opposé initialement, ne me choque pas.

Pierre Cochat, Président.- Ok. Y a-t-il d'autres commentaires ? Je propose que nous votions sur le maintien ou non de l'avis précédent.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 20 votants pour ce vote et 20 voix pour le maintien.

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