



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 juillet 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. IMETH - PIS — Extension d'indication / NORDIMET — Examen – Extension d'indication**

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Nous passons à IMETH et NORDIMET. Le dossier va être présenté par le chef de projet. Il y a un rapporteur externe, mais c'est uniquement un rapport écrit. C'est Hugues Blondon qui sera le rapporteur. Nous faisons IMETH et NORDIMET en même temps ?

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** Exactement.

**Elisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.-** Il n'y a pas de déport sur ces dossiers.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Bonjour à tous. Vous examinez ce jour deux demandes d'inscription pour une extension d'indication sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités des spécialités IMETH et NORDIMET.

Nous vous proposons l'examen de ces deux dossiers en même temps puisque ce sont deux dossiers qui ont été déposés en même temps par le même laboratoire et il s'agit de la même DCI, le méthotrexate, et les indications sont similaires dans la maladie de Crohn.

Comme je viens de le dire, il s'agit de deux médicaments à base de méthotrexate. La différence entre ces deux spécialités se trouve au niveau de la présentation. IMETH est une solution injectable en seringue préremplie. NORDIMET est une solution en seringue préremplie.

Tout d'abord, il est important d'avoir quelques notions de contexte pour ces deux dossiers. La CT a déjà évalué plusieurs spécialités à base de méthotrexate par voie intraveineuse dans la maladie de Crohn sur la base des mêmes données cliniques. Ces demandes d'inscription reposaient essentiellement sur deux essais canadiens :

- l'essai pour la phase d'induction Feagan et al. de 1995 ;
- l'essai sur le maintien de la rémission, Feagan et al. de 2000.

Pour ces trois spécialités, les indications étaient strictement superposables. Elles étaient indiquées dans le traitement des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, seules ou en association avec des corticoïdes, chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines. C'est une notion importante.

Les conclusions de la CT étaient les mêmes, à savoir un SMR modéré dans l'indication et une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique. Contrairement aux autres spécialités à base de méthotrexate, la spécialité NORDIMET n'est pas restreinte aux seuls patients réfractaires ou intolérants aux thiopurines.

Lors de la demande d'AMM, le laboratoire avait pourtant revendiqué une indication strictement superposable aux autres spécialités, mais le CHMP a reformulé l'indication au

regard des études pivots Feagan 1995 et 2000 qui ont été précédemment évaluées par la commission de la transparence, sur les autres spécialités à base de méthotrexate.

Il est à noter, et c'est pourquoi aussi on présente les deux dossiers en même temps, que parmi ces spécialités à base de méthotrexate et en indication strictement superposable, nous retrouvons la spécialité IMETH, que vous évaluez également aujourd'hui. Pour cela, nous vous proposons une adoption de procédure simplifiée puisque les revendications de l'industriel sont exactement les mêmes que pour les précédentes conclusions rendues par la commission pour les autres spécialités, donc un SMR modéré et une ASMR V. En revanche, pour l'inscription de NORDIMET, le laboratoire a revendiqué un SMR modéré dans l'indication de l'AMM et une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique.

Au regard de ce contexte, nous avons sollicité l'expertise de Hugues Blondon, Professeur Marc-André Bigard. Je ne vais pas vous présenter l'intégralité de son rapport mais quelques passages importants qui vous permettront de trancher sur cet avis. Il a actualisé son rapport par rapport à la dernière évaluation du méthotrexate dans cette indication.

*« Les preuves d'efficacité du méthotrexate dans la maladie de Crohn sont loin des standards actuels exigés pour les biothérapies. Elles sont également de moins bonne qualité que celles dont on dispose pour l'azathioprine et la 6-mercaptopurine, qui sont des immunosuppresseurs utilisés en première intention dans les MICI.*

*L'ECCO a émis une recommandation faible avec un niveau de qualité de preuve modéré pour le maintien de la rémission en cas de maladie de Crohn corticodépendante et n'émet pas de recommandation pour le méthotrexate dans l'induction de la rémission. Pour cette induction de la rémission, il ne faut pas utiliser les thiopurines en monothérapie en raison du délai long d'une éventuelle réponse, mais pour le maintien de la rémission chez les patients corticodépendants la recommandation est forte avec un niveau de qualité de preuve modéré, ce qui classe clairement les thiopurines comme étant à utiliser de préférence au méthotrexate.*

*Le NICE classe également le méthotrexate comme une alternative venant en seconde position par rapport aux thiopurines en cas de corticodépendance.*

*La tolérance au cours de l'utilisation dans la maladie de Crohn n'apparaît pas différente par rapport aux données déjà connues. En effet, 40 % des malades traités pour maladie de Crohn ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables.*

*En conclusion, il existe des arguments pour conclure à une relative efficacité et une tolérance modérée du méthotrexate dans l'induction et le maintien de la rémission dans la maladie de Crohn. Le sous-groupe de patients tirant le plus de bénéfice est celui des patients intolérants ou ne répondant pas à un traitement à base de thiopurine.*

*Si l'emploi de l'azathioprine est justifié lorsque l'utilisation de traitements immunosuppresseurs est préférée à celle des anti-TNF, puisque le niveau de preuve des thiopurines est important, dans 20 % des cas, l'azathioprine n'est pas tolérée et le méthotrexate offre alors une alternative thérapeutique. Cependant, en pratique, un anti-TNF est souvent prescrit à cette étape dans les formes de gravité modérée pour des motifs variés : mauvaise connaissance du méthotrexate, crainte des effets indésirables, souhait d'une*

*réponse rapide, recherche d'une rémission profonde et prolongée avec une normalisation biologique. »*

En conclusion, aucune donnée n'est de nature à modifier les précédentes conclusions rendues par la commission concernant la place dans la stratégie thérapeutique du méthotrexate. C'est dans ces conditions que nous vous adressons un projet d'avis pour adoption sur table aujourd'hui avec l'appui de nos experts.

Nous proposons donc tout simplement un alignement des conclusions avec celles des autres spécialités à base de méthotrexate, à savoir un SMR modéré dans l'indication d'AMM et une ASMR de niveau V pour IMETH, et un SMR modéré pour NORDIMET, mais seulement chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines, et donc de facto un SMR insuffisant pour les patients non réfractaires ou qui tolèrent les thiopurines, et bien sûr une ASMR V dans la stratégie de prise en charge de la maladie de Crohn.

Nous vous proposons deux projets d'avis à adopter sur table, IMETH et NORDIMET.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Hugues, tu as la parole.

**Hugues Blondon, membre de la CT.-** Je n'ai pas grand-chose à ajouter. Il faut savoir que le méthotrexate a maintenant une place limitée, et même très limitée, dans la prise en charge de la maladie de Crohn, à la fois dans les recommandations et dans la vie réelle. Nous avons revu la place de ce médicament à la fois dans la maladie de Crohn et dans la RCH en 2019. Il n'y a absolument aucune donnée nouvelle. Les données d'enregistrement datent de plus de vingt ans. Je ne vois aucune raison de changer quoi que ce soit. Ces nouveaux entrants sont à mettre sur le même plan que les autres formes de méthotrexate et je pense qu'il faut complètement aligner les indications. Il n'y a pas de raison de faire autrement.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Faut-il faire deux votes ? Est-ce que nous disons « alignement » ou « d'accord pour les propositions » ? Nous relisons la diapositive et nous disons si nous sommes pour ou contre ?

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Si je peux me permettre, Monsieur Clanet, je pense que pour NORDIMET il serait bien que la commission se prononce formellement pour le SMR insuffisant dans une partie de l'indication pour que nous n'ayons pas de contentieux sur ce point.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Très bien. Nous votons donc l'alignement pour IMETH d'abord puis nous votons sur NORDIMET après.

**Alice Desbiolles, pour la HAS.-** D'accord. C'est bon pour nous.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Alice Desbiolles, pour la HAS.-** Nous avons 17 votants et 17 voix pour l'alignement.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Pour NORDIMET, je vous propose de voter dans l'indication précise, c'est-à-dire dans la restriction chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines, et donc de voter le SMR, l'ASMR et le SMR insuffisant en miroir.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** C'était un SMR modéré et une ASMR V. C'est cela ?

**Michel Clanet, Vice-Président.-** C'est cela, comme la diapositive le montre.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Alice Desbiolles, pour la HAS.-** Nous avons 17 votants. Nous avons 17 votes pour un SMR modéré, 17 votes pour une ASMR V et 17 votes pour un SMR insuffisant en miroir.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Nous adoptons sur table ?

**Alice Desbiolles, pour la HAS.-** Oui.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Très bien.

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