



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 octobre 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 extension d'indication : ENTYVIO 300 mg (pochite chronique active modérée à sévère) (védolizumab) (CT-19895)

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à ENTYVIO avec Monsieur Bigard qui est dans la salle d'attente.

M^{me} le D^r CASTAIGNE.- J'ai un déport. À tout à l'heure.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour, Monsieur Bigard. Nous sommes réunis pour l'évaluation d'ENTYVIO dans la pochite. Cela va nous être présenté par le chef de projet. Ensuite, on vous laissera la parole, ainsi qu'à Hugues Blondon comme expert interne, puis on discutera. Merci de ne pas prendre plus de cinq minutes si c'est possible chacun.

M^{me} LUZIO.- Concernant les liens, Madame Castaigne ne peut assister à l'examen de ce dossier compte tenu de ses liens. Concernant les liens du Professeur Bigard, il n'a pas été identifié de liens susceptibles de le placer en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie Castaigne a quitté la réunion.

Un chef de projet, pour la HAS.- Le médicament qu'on voit aujourd'hui, c'est ENTYVIO, dosage à 300 mg qui se présente en poudre pour solution à diluer pour perfusion. La demande concerne une prise en charge à l'hôpital dans l'indication suivante qui est une extension d'indication : le traitement de la pochite chronique active, modérée à sévère chez les adultes qui ont subi une coloprotectomie avec une anastomose iléo-anale pour une rectocolite hémorragique et qui ont une réponse insuffisante ou une perte de réponse à une antibiothérapie.

Concernant les revendications du laboratoire pour cette indication, SMR important, ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, pas d'intérêt de santé publique revendiqué.

Le laboratoire considère que le médicament est le premier à démontrer un rapport efficacité-effets indésirables positif dans une étude multicentrique randomisée, contrôlée, double aveugle, et à disposer d'une AMM dans cette indication. La population cible estimée serait de l'ordre de 100 patients par an.

Concernant le principe actif, c'est le védolizumab, un immunosuppresseur biologique sélectif de l'intestin qui agit par réduction de l'inflammation gastro-intestinale. Ce produit était déjà indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique et dans le traitement de la maladie de Crohn.

Concernant la prise en charge actuelle, selon l'EPAR, aucun médicament n'a l'AMM dans le traitement de la pochite, donc elle est traitée de façon empirique. Il faut distinguer la forme aiguë et forme chronique. L'expert va présenter cette prise en charge.

Concernant les comparateurs cliniquement pertinents, on peut noter que chez les patients qui ont une réponse insuffisante ou une perte de réponse à une antibiothérapie, selon les recommandations et le rapport de l'EMA, un traitement à court terme par corticoïde par voie orale représente une alternative et à long terme, les anti-TNF sont actuellement utilisées, mais

avec un bénéfice mal établi. La couverture du besoin n'est pas satisfaite. On a un besoin médical à disposer de traitements efficaces pour la prise en charge de ces patients.

Concernant les données cliniques, on dispose principalement des résultats d'une seule étude contre placebo randomisée, incluant 102 patients, avec une répartition de 50 % selon la forme de pochite.

Le critère de jugement principal, c'était la rémission clinique à la semaine 14, celui qui a fait l'objet du calcul du nombre de sujets nécessaires et des hypothèses attestées. Le résultat est en faveur du védolizumab par rapport au placebo. 31,4 % d'émissions cliniques à 14 semaines versus 9,8 %, soit une différence de 21,6 %, la borne inférieure de l'intervalle de confiance étant de 4,9 %.

On note que l'évaluation du critère de jugement à 14 semaines paraît précoce pour les formes récurrentes. Outre le traitement expérimental d'intervention, y compris une antibiothérapie pendant quatre semaines par ciprofloxacine dans les deux bras, les patients pouvaient poursuivre les traitements qu'ils utilisaient à l'inclusion (corticoïdes, mesalazine, probiotiques, immunosuppresseurs). Tous les autres critères secondaires étaient exploratoires. Pas de gestion du risque de faux positif, y compris la qualité de vie.

Concernant les synthèses sur les données de tolérance, on peut d'abord remarquer que c'est un produit pour lequel la commercialisation date de 2014. Il est donc approuvé dans la RCH et la maladie de Crohn dans de nombreux pays. Selon l'EPAR, l'innocuité du védolizumab est bien caractérisée à partir des données post-commercialisation.

Le plus récent rapport périodique d'évaluation des avantages et des risques n'identifie aucun nouveau problème d'innocuité. Aucun cas de LEMP n'a été signalé. Le profil de tolérance attendu dans la pochite paraît similaire à celui observé dans les autres indications. Dans l'étude pivot, la tolérance a été similaire à celle du placebo.

Il y a un PGR pour ce produit. Les risques importants identifiés sont des réactions liées à la perfusion, y compris des réactions d'hypersensibilité et des infections des voies respiratoires supérieures. Il y a diverses infections qui font partie des risques importants potentiels.

Concernant le programme d'études, dans l'indication que vous évaluez aujourd'hui, il n'y a pas d'étude attendue.

Concernant la discussion, il y a deux points à discuter : des limites méthodologiques dont certaines sont importantes et une discussion sur la pertinence clinique des effets établis. Je ne vais pas développer ce point, j'y reviendrai plus tard si besoin.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Monsieur Bigard.

M. le P^r BIGARD.- Je me suis permis dans mon rapport de rappeler ce que c'était une anastomose iléo-anale parce que ce n'est pas une intervention très fréquente. On la pratique pour deux maladies, les rectocolites hémorragiques et les polyposes familiales. Là, on est dans le cadre des rectocolites hémorragiques. On retire tout le côlon. On va laisser un tout petit morceau de rectum, vraiment minime, pour faire une anastomose. Mais comme on ne peut pas brancher directement l'intestin grêle sur l'anus, les patients auraient 50 ou 100 selles par

jour parce que c'est un débit continu, on fait une espèce de réservoir. Il y a eu de nombreuses techniques, mais celle qui est actuellement reconnue comme la meilleure, c'est un réservoir en J. On fait un J et on va faire un réservoir qui fait que les patients auront moins de selles. Ils ont en moyenne six, huit selles par jour et une selle nette la nuit, mais avec des troubles, notamment d'incontinence parce que les selles sont assez liquides. On remplace grosso modo une maladie par une autre maladie. On remplace la rectocolite hémorragique par l'anastomose iléo-anale. Il faut savoir que des patients vont être opérés pour rectocolite hémorragique, non pas parce qu'ils vont mal, mais parce qu'ils ont des lésions de dysplasie ou de cancer au début sur leur côlon. Ils vont quelquefois une ou deux fois à la selle par jour. Ils ne sortent avec une anastomose iléo-anale où là, ils vont avoir beaucoup plus de selles.

On a une poche en iléon, qui n'est pas quelque chose de physiologique. Lorsqu'on examine cette poche chez les patients qui vont moyennement bien (normal, c'est six à huit selles par jour), on s'aperçoit qu'il y a des lésions inflammatoires au niveau de cette poche puisque on a une dysbiose. On a une prolifération bactérienne au niveau de l'intestin grêle qui n'est pas accoutumé à cela. L'aspect endoscopique n'est pas lié à la clinique. Il y a des patients qui vont avoir des érosions, des ulcérations, quelquefois assez vastes, superficielles et qui vont bien du point de vue clinique, et d'autres qui ont des poches quasiment à l'aspect normal et qui se plaignent d'avoir trop de selles, une incontinence. On n'a pas de relation entre clinique et endoscopie.

Le diagnostic de pochite, on le fait surtout sur les symptômes. Ce sont des patients qui ont une situation à peu près stabilisée quelques mois après l'intervention, parce que cela prend environ trois ou quatre mois une fois qu'ils ont la fermeture de leur iléostomie de protection qui est généralement faite. Ils ont une situation assez stable et brusquement, ils ont plus de selles, des douleurs abdominales basses qu'ils reconnaissent bien, des selles plus liquides, des selles plus abondantes, des urgences défécatoires. Quelquefois, (inaudible son 7, 00'25'10), mais pas très souvent. La pièce est tout à fait rare. D'ailleurs, dans cette étude, il n'y en a pas.

Quand on fait l'endoscopie, on voit une muqueuse rougeâtre, œdémateuse, friable. On peut faire des biopsies, mais il n'y a pas de corrélation entre les lésions endoscopiques et cliniques. C'est important. Ces pochites vont survenir, quand on regarde les patients, dans environ 80 % à 20 ans. Ce sont quelquefois des pochites épisodiques qui régissent extrêmement bien à un simple traitement par antibiothérapie (ciprofloxacine), des antibiothérapies assez banales. On les traite pendant environ quatre semaines et cela disparaît. Cela revient quelquefois, deux ou trois ans après, on ne sait pas pourquoi exactement.

Dans cette étude, la proposition de traitement, c'est le traitement de la rectocolite hémorragique. Les pochites sont nettement plus fréquentes lorsqu'on opère les patients pour rectocolite hémorragique que pour polypose. En cas de polypose, les pochites ne sont pas fréquentes et sont faciles à traiter. Le cas est différent pour les patients opérés pour RCH.

On a une étude positive, comme l'a dit le chef de projet, mais elle pose des problèmes parce que c'est une étude assez courte, qui prend un critère composite qu'ils ont modifié, le PDAI. Ils ont retiré l'histologie. Quand on regarde ce qui s'améliore, c'est uniquement l'endoscopie. La clinique ne s'améliore pas. Cela a été souligné par l'EPAR, la clinique ne change pas. On est sur un score de 12 points, 6 points pour l'endoscopie, 6 points pour la clinique. C'est l'endoscopie qui s'améliore.

On peut dire que c'est mieux, l'endoscopie, oui, d'accord. Mais les patients, si on leur dit : « Votre endoscopie est nulle, mais vous avez toujours 12 selles par jour », je ne suis pas sûr qu'ils seraient très contents. Est-ce que l'endoscopie peut dire que cela s'est amélioré et cela va s'améliorer ensuite, comme il n'y a pas de corrélation, je n'y crois pas trop, mais on peut tout respirer.

C'est quand même embêtant que nous n'ayons pas atteint ce qui a été capté par le laboratoire, 25 %. On a un résultat positif sur les critères principaux. Les critères secondaires sont difficiles à analyser puisque cela n'a pas été prévu qu'ils soient analysés un par un dans un ordre bien prévu. Je suis un peu dubitatif sur le résultat, qui est le résultat que l'on pouvait attendre avec une biothérapie.

Parfois, on va se comparer chez des patients qui ont un échec d'antibiothérapie. Là, il y a deux cas différents. On a des patients qui sont rebelles aux antibiotiques. Rebelles aux antibiotiques, cela dépend. Si on a la ciprofloxacine, on peut changer pour le métronidazole, pour l'amoxicilline, un antibiotique banal qui marche quelquefois quand les autres ne marchent pas. Il faut souvent changer d'antibiotique, quelquefois associer deux antibiotiques, avant de parler d'échec des antibiotiques. Il y a des patients qui vont être antibiorésistants véritablement et des patients qui vont être antibio-dépendants, c'est-à-dire qu'ils vont prendre des traitements antibiotiques plusieurs fois dans l'année, puisque la définition, c'est au moins trois fois par an. Là, on a une étude courte. Ces patients qui ont des poches récurrentes, on ne peut pas savoir si cela va être efficace puisque l'étude n'est qu'à 14 semaines.

Les alternatives thérapeutiques, le niveau de preuve est faible, mais ce sont essentiellement les anti-TNF, parce que c'est historiquement le premier traitement qui a été montré efficace pour la rectocolite hémorragique au niveau des biothérapies. On a des études ouvertes. Il est probable qu'on n'aura jamais d'études randomisées. On a des résultats assez satisfaisants, ce qui fait que la majeure partie des recommandations font état qu'il faut utiliser les anti-TNF, essentiellement l'infliximab, pour avoir un résultat.

Je suis un peu dubitatif pour ce médicament, sachant que le védolizumab a montré une certaine efficacité, mais essentiellement sur l'endoscopie. Il n'y a pas d'amélioration des scores de qualité de vie et pas d'amélioration des biomarqueurs. La tolérance est bonne. C'est un traitement possible, mais je ne suis pas certain qu'on ait prouvé que ce soit véritablement un traitement par rapport aux anti-TNF par exemple.

M. le Dr COCHAT, Président.- Merci. Hugues Blondon.

M. le Dr BLONDON, pour la HAS.- Je vais être très bref parce que tout a été dit par le chef de projet et Monsieur Bigard. Vous avez pu voir dans mon rapport que je partage, point par point, l'analyse de Monsieur Bigard, alors qu'on ne s'est pas concerté, à savoir que c'est la première étude comparative dans cette pathologie rare. Je ne sais pas pourquoi il a été appelé étude de phase IV, pour moi, c'est une phase III, mais peut-être que l'un de nos méthodologies pourra nous répondre. C'est un point de détail. Un bénéfice est démontré avec un niveau de preuve extrêmement faible et on a détaillé pourquoi ce niveau de preuve était faible.

Pour la conclusion, je diffère un tout petit peu de celle de Monsieur Bigard, mais je peux

entendre son point de vue. J'aurais tendance à recommander un SMR faible et une ASMR V plutôt qu'un SMR insuffisant, mais un SMR insuffisant ne me choquerait pas complètement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Michel Clanet.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- J'ai une question à Monsieur Bigard. C'est un traitement très empirique. Quel est le mécanisme de la pochite puisque vous traitez d'abord avec des antibiotiques ? Et pour celles qui sont résistantes aux antibiotiques, on envisage à ce moment-là de traiter comme si c'était une reprise de la rectocolite hémorragique. Le védolizumab, c'est un anti- α -4- β -7. C'est vraiment spécifique dans ce traitement. Est-ce qu'il y a une reprise sur l'iléon de la maladie inflammatoire ? Qu'est-ce qui se passe ?

M. le P^r BIGARD.- C'est sûrement multifactoriel. Ce qui montre que le terrain dysimmunitaire joue un rôle, c'est que les pochites chez les patients opérés pour un RCH sont quatre fois plus fréquentes que lorsque les patients ont été opérés pour une polypose. On peut dire que le terrain joue un rôle. Il y a deux facteurs qui jouent un rôle, la dysbiose et le terrain immunitaire. Il est très rare que l'on soit amené à utiliser des anti-TNF chez les patients opérés pour une polypose parce qu'ils ont des pochites. Ils en font, mais pas très souvent, pas très sévères et ils réagissent très bien à l'antibiothérapie. On ne connaît pas tous les mécanismes. Il y a probablement deux facteurs, la dysbiose et le terrain sur lequel a été faite cette poche. Après, on utilise les traitements à notre disposition. Il n'y a pas de traitement spécifique de la pochite.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Est-ce qu'il y a d'autres questions ou commentaires ? *A priori*, non. Je vous remercie tous les deux. Merci Monsieur Bigard.

M. le P^r BIGARD.- J'avais proposé insuffisant. On peut récompenser le laboratoire d'avoir fait une étude, mais à ce moment-là, il n'y a pas trop besoin de regarder les résultats.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est clair comme commentaire. Merci à vous. Bonne journée.

Est-ce qu'il y a d'autres commentaires ou questions ? Je propose que l'on vote un SMR suffisant ou insuffisant. Cela me paraît incontournable.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants, 17 voix pour insuffisant et 5 voix pour suffisant.