



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

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

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à REMICADE.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il s'agit de résultats de données demandées dans le cadre d'une étude post-inscription. Cela concerne le dossier REMICADE, l'infliximab, disponible en poudre pour solution à diluer et administré en perfusion intraveineuse, spécifiquement dans le traitement des maladies inflammatoires du côlon.

C'est un anti-TNF indiqué en pédiatrie à partir de 6 ans dans le traitement de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn par voie parentérale. Je vous ai rappelé le schéma posologique et d'administration. Il est actuellement pris en charge à l'hôpital.

Pour rappel, les deux indications réévaluées sont plus précisément la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sévère en deuxième intention. Pour la maladie de Crohn, c'est chez les patients qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. Dans la RCH, c'est également en cas de non-réponse à un traitement conventionnel comprenant corticoïdes et immunosuppresseurs ou si ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. Ces AMM datent, pour la maladie de Crohn de mai 2007 et pour la rectocolite hémorragique de février 2012.

Quand la commission avait vu ces dossiers en 2009 pour l'une des indications et en 2012 pour l'autre, elle avait octroyé dans cette population et dans les indications que je viens de citer un SMR important et une ASMR II dans la prise en charge, mais la commission avait souhaité disposer de données documentant les conditions d'utilisation, la fréquence des arrêts de traitement et leur motif, le maintien du bénéfice à moyen terme et à long terme de l'infliximab dans les deux indications concernées.

En pratique, en réponse à ces attentes, le laboratoire a présenté les données qui sont issues d'une étude qui avait été demandée dans le cadre de l'octroi de l'AMM européenne. C'est une étude de surveillance post-autorisation dite DEVELOP. C'est une étude de suivi de vingt ans, l'étude ayant été débutée en 2007. Ce sont des résultats intermédiaires après 10 ans de suivi qui sont présentés. C'est une étude observationnelle prospective qui regroupe les données de trois registres. C'est une étude dont les objectifs sont à visée clairement descriptive et qui concerne des enfants et des adolescents atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, donc en pratique la maladie de Crohn, la rectocolite ou une colite indéterminée.

Selon la décision du prescripteur, trois groupes pouvaient être constitués : les patients traités par REMICADE, ceux qui recevaient une autre biothérapie ou un traitement conventionnel. Les analyses de ce suivi ont été produites chaque année. Elles étaient transmises au PRAC de l'agence européenne.

L'objectif de cette étude était de documenter en situation réelle de traitement la tolérance à long terme d'une part et l'évolution clinique d'autre part des enfants atteints.

Concernant la présentation des résultats, ils sont dans le document préparatoire donc je ne vais pas les détailler, Hugues y reviendra peut-être. Je vais simplement dire un mot sur la population. On peut noter qu'il y avait assez peu d'enfants inclus en France dans cette étude.

Les points forts sont un suivi de 60 mois et l'absence de nouveau signal de tolérance.

Les points faibles sont :

- le fait qu'il s'agit d'une étude descriptive qui ne permet notamment pas vraiment de conclure sur l'efficacité, en notant qu'il y a par ailleurs des perdus de vue ;
- une attrition qui n'est pas négligeable ce qui rend difficile l'interprétation des scores d'efficacité qui sont présentés ;
- un possible biais de sélection qui ne peut être écarté puisque les patients les plus sévères ont pu être préférentiellement traités par REMICADE plutôt que par traitement standard, avec donc un biais d'indication que nous ne pouvons pas évacuer ;
- un faible nombre d'enfants qui ont été inclus en France, 244 sur 6 000 ;
- le fait que nous n'ayons pas d'informations réelles sur les conditions de mise sous traitement sous REMICADE, mais ceci étant dit, le traitement est clairement prescrit en deuxième intention ;
- le fait que nous n'ayons pas non plus d'impact établi sur le recours à la chirurgie ou la mortalité ou une éventuelle baisse de la consommation de corticoïdes, ce qui était l'un des points qui avaient été soulevés lors de l'examen initial.

Pour l'expertise, nous avons sollicité Hugues Blondon qui avait relu le document préparatoire et qui avait relu les données.

Pierre Cochat, Président. Merci. Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT. - Je prends la parole sur cette EPI, déjà pour dire que ce qu'on ne dit pas souvent, c'est qu'il s'agit d'une EPI qui est informative, qui a pris en compte un nombre très important de patients, puisque c'est autour de 6 000, et même s'il y a une attrition, il y a une durée de suivi qui est très importante puisqu'elle est de 10 ans.

L'élément le plus important de cette EPI, c'est le fait qu'il n'y a pas de signal inattendu en termes d'événements indésirables. Il y avait notamment un point d'attention dans la population pédiatrique qui était le risque néoplasique de tumeur solide ou de lymphome et cette étude permet de montrer qu'il n'y a pas de surrisque avec le traitement par REMICADE par rapport aux traitements conventionnels.

Par ailleurs, il n'y a pas de signal d'événement indésirable inattendu, ce qui est aussi un point important.

Enfin, il y a une discrète augmentation des événements infectieux qui est aussi quelque chose de tout à fait attendu. Je pense que globalement, cette étude permet de nous rassurer quant à la tolérance du traitement dans la population pédiatrique, et c'était l'élément important, j'insiste.

Par son ampleur, cette étude est très intéressante et elle permet non pas d'avoir une évaluation mais de faire quelques commentaires en termes d'efficacité. Pour cela, je voudrais rappeler qu'il y a deux cohortes. Bien entendu, ces deux cohortes sont prospectives mais elles ne sont pas randomisées. Elles ne sont pas comparables puisqu'a priori, les patients qui ont bénéficié de l'infliximab sont soit des patients en échec, soit des patients en intolérance aux traitements conventionnels. Les deux populations ne sont donc pas comparables.

Toutefois, on remarque que le REMICADE avait obtenu une ASMR de niveau II. Finalement et que cette ASMR était motivée par le fait que l'on avait l'espoir que l'introduction précoce de ce traitement puisse modifier sensiblement l'histoire naturelle des maladies inflammatoires chroniques du tube digestif, notamment chez l'enfant, et que cette inflexion de l'histoire naturelle pourrait se traduire par une diminution du recours à la chirurgie dans ces populations notamment.

Or, il est vraiment intéressant de constater, quand on regarde les deux cohortes, que les complications liées à la maladie, notamment les complications qui entraînent un recours à la chirurgie, sont plus importantes dans la cohorte traitée par REMICADE. Encore une fois, je le répète, ces deux cohortes ne sont pas comparatives et on ne peut pas en tirer de conclusion directe.

Toutefois, cela suggère que cette modification sensible, notable, de l'histoire naturelle de la maladie qu'on aurait pu attendre, n'est pas observée. Finalement, cela rejoint un peu les données plus récentes de la littérature que l'on a chez l'adulte, où l'on retrouve aussi cette même déception vis-à-vis de cela et vis-à-vis du recours à la chirurgie.

On peut dire également qu'il manque quelques données dans cette étude et que nous aurions bien aimé avoir des données sur le recours à la chirurgie dans les deux cohortes, des données que nous n'avons pas. Dans l'ensemble, au-delà de cette information intéressante mais difficilement interprétable que cela apporte, je crois que ce qu'il faut retenir c'est qu'il n'y a pas de signal particulier et que ce traitement garde toute sa place, au vu de cette EPI, chez les enfants dans les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif.

Pierre Cochat, Président. - Très bien, merci. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT. - Hugues, je voudrais revenir sur l'ASMR parce que si je comprends bien, on va nous demander de revoter puisqu'il y a une revendication de maintien de l'ASMR II. Ce que je comprends de ce que tu dis, et c'est peut-être la même chose chez l'adulte, c'est que ce serait plus une ASMR III qui serait appropriée.

Si c'est le cas ou même si ce n'est pas le cas, avons-nous des données robustes, au-delà de la tolérance qui est très rassurante, sur le maintien ou non de l'efficacité ou sur le moindre recours ou le recours inchangé ? Les données sont-elles robustes et font-elles partie du dossier qui nous est soumis ? En d'autres termes, sur quelle base allons-nous revoter l'ASMR ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je pense que les données que nous avons ne sont pas suffisamment robustes pour modifier l'ASMR. Les commentaires que j'ai faits portent sur cette EPI et sur ses limites, la principale limite étant que les deux cohortes ne sont pas comparatives. On peut se poser des questions, mais là encore, nous n'avons pas le recours à la chirurgie dans les deux cohortes. Ces deux cohortes ne sont pas randomisées.

L'une est a priori — et je dis bien a priori — moins grave que l'autre puisque théoriquement, le traitement par infliximab est un traitement de recours après échec ou intolérance aux traitements conventionnels, encore qu'il puisse y avoir eu des prescriptions en dehors de ce cadre strict pour des raisons de préférence des praticiens ou des patients, mais nous n'avons pas de données robustes à mon sens, malgré les commentaires que j'ai faits, qui nous permettent de modifier l'ASMR qui a été donnée à ce produit.

Pierre Cochat, Président.- Catherine ?

Catherine Simonin, membre de la CT.- Quand tu dis qu'il y a autant de chirurgies, j'imagine que ce sont des colectomies totales sur les jeunes qui ont eu REMICADE par rapport à ceux qui ne l'ont pas eu. Peux-tu confirmer cela ou pas ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Non, bien sûr, je ne confirme pas cela du tout. Il s'agit d'interventions diverses pour des complications très variées, des fistules, des complications infectieuses, des perforations. Il ne s'agit pas du tout exclusivement de colectomies totales, il s'agit de tout un nombre de complications bien connues de ces maladies. Ces complications, qui sont théoriquement un élément d'évaluation de l'efficacité, sont recensées dans les événements indésirables ce qui rend l'interprétation un peu difficile, mais ce ne sont pas exclusivement des colectomies, loin de là.

Pierre Cochat, Président.- C'est important quand même parce qu'on ne peut pas tellement comparer, dans la mesure où ce n'est pas stratifié selon le type de chirurgie.

Je propose que nous votions sur le maintien ou non du score initial qui était un SMR important et une ASMR II.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 21 voix pour le maintien et 1 abstention.

Pierre Cochat, Président.- Très bien.