



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 décembre 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. HUMIRA - Examen – Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à HUMIRA.

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

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous devez donc vous prononcer à la fois sur la réévaluation d'HUMIRA dans le traitement de la maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent, mais aussi dans le cadre d'une extension d'indication aux formes modérées, j'y reviens dans quelques secondes.

Pour rappel, HUMIRA est l'adalimumab, un anti-TNF administré par voie sous-cutanée. Il est actuellement inscrit en ville et à l'hôpital dans les formes sévères de maladie de Crohn chez l'enfant. Vous revoyez ici le libellé d'indication de l'AMM, à savoir le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les enfants et adolescents à partir de 6 ans qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un traitement nutritionnel de première intention et un corticoïde et/ou immunomodulateur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Pour rappel, l'AMM a été obtenue dans le cadre d'une procédure européenne centralisée. Dans les formes sévères, l'AMM date de novembre 2012. Dans les formes modérées, elle date de mai 2016. À l'époque, suite à cette extension d'indication, il n'y a pas eu de demande de prise en charge du laboratoire. C'est à l'occasion de ce dossier de réévaluation sur la base de données post-inscription qui avait été demandées par la commission que le laboratoire en profite pour demander l'extension d'indication dans les formes modérées avec pour revendication un SMR important, une ASMR V et pas d'ISP également dans les formes modérées de la maladie chez l'enfant.

Pour la stratégie thérapeutique, j'ai simplement repris le libellé d'AMM. J'insiste sur le fait qu'actuellement, il y a deux anti-TNF qui sont indiqués chez l'enfant dans le traitement de la maladie de Crohn. Il s'agit de REMICADE d'une part, qui s'administre par perfusion intraveineuse et qui n'a l'AMM que dans les formes sévères, et de l'adalimumab, HUMIRA, qui s'administre par voie sous-cutanée et qui était indiqué dans les formes sévères puis dans les formes modérées depuis 2016.

J'ai aussi rappelé rapidement les schémas d'administration des deux médicaments. Vous voyez que pour HUMIRA par voie sous-cutanée, la dose d'entretien se fait aux deux semaines voire chaque semaine en fonction de la situation, alors que pour REMICADE, la dose d'entretien se fait toutes les 8 semaines.

En ce qui concerne les données disponibles dans ce dossier, nous avons plusieurs données qui sont présentées. Quand la commission a rendu son avis pour HUMIRA le 24 juillet 2013, elle avait conclu à un SMR important, à l'absence d'ASMR, et elle avait demandé à ce que des études soient faites. Je vous relis ce qui était attendu par la commission. La commission souhaitait disposer de résultats d'une étude de suivi à long terme chez les enfants traités pour maladie de Crohn par HUMIRA, les objectifs étant d'évaluer en situation réelle de traitement

les caractéristiques des patients, les conditions d'utilisation et notamment les conditions de mise sous traitement, la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs, le maintien du bénéfice du traitement à moyen et long terme y compris en termes de qualité de vie et d'impact sur le recours à la chirurgie, l'impact sur la croissance staturopondérale et le retard pubertaire notamment en lien avec le niveau de sevrage en corticoïdes, et la tolérance à long terme de cette spécialité.

Dans le cadre de cette demande, initialement, le laboratoire s'était engagé à réaliser une étude non interventionnelle prospective, l'étude LEA, dont l'objectif était de documenter en situation réelle de traitement notamment l'efficacité clinique à long terme chez les enfants débutant un traitement. Suite à des difficultés de recrutement, l'étude n'a pas été menée à son terme, nous avons des résultats pour quelques patients.

En substitution, en quelque sorte, le laboratoire a réalisé une étude non interventionnelle, cette fois-ci rétrospective à partir des données du SNDS dont l'objectif était désormais de décrire les caractéristiques et la prise en charge thérapeutique des patients de moins de 17 ans atteints de la maladie de Crohn. Le laboratoire a également réalisé une revue de la littérature. Dans le cadre du plan de gestion des risques, une étude à long terme notamment d'efficacité a été demandée et nous avons des résultats intermédiaires pour cette étude actuellement chez des enfants traités pour la maladie de Crohn.

S'agissant des principaux résultats, concernant les études post-inscription dans les formes sévères de la maladie de Crohn chez l'enfant et concernant l'efficacité compte tenu de la méthodologie qui a été mise en œuvre, puisqu'elle est non comparative, ouverte, il y a de l'attrition, il n'y a pas de gestion de la multiplicité des tests effectués et l'étude LEA a été arrêtée prématurément, on peut considérer au total qu'aucune conclusion solide nouvelle ne peut être tirée en termes d'efficacité sur la base de ces données. Par contre, concernant les conditions d'utilisation, on peut considérer qu'elles sont conformes à l'AMM et aux recommandations de la commission, à savoir la prescription en seconde intention chez les patients en échec au traitement nutritionnel et aux traitements dits de première intention.

Nous n'avons pas de nouveau signal de tolérance rapporté. Les événements indésirables les plus fréquents sont attendus. Ce sont des événements qui peuvent être graves, avec des infections graves, des troubles cutanés et sous-cutanés, notamment du psoriasis et des troubles gastro-intestinaux. Il est à noter qu'un patient est décédé d'un lymphome T hépatosplénique diagnostiqué après 4 ans de traitement par HUMIRA et azathioprine. Le décès a été imputé au traitement, le traitement comprenant HUMIRA et azathioprine.

Concernant les données cliniques dans les formes modérées de la maladie de Crohn chez l'enfant, le laboratoire ne présente pas de nouvelle étude clinique d'efficacité comparative ou non comparative. Compte tenu de la méthodologie des études de la revue bibliographique, il est là encore difficile de tirer des données robustes depuis le précédent examen dans les formes modérées de la maladie de Crohn chez l'enfant.

Je dis un mot pour rappeler que lors de l'examen initial, nous disposions des résultats d'une étude qui avait inclus 190 patients qui étaient déjà atteints de forme modérée à sévère et l'AMM initialement avait restreint l'indication aux seules formes sévères et la commission s'était donc prononcée aux seules formes sévères. Quand l'AMM a évolué, elle l'a fait sur la

base d'une analyse post hoc en sous-groupes en fonction de la sévérité de la pathologie et sur la base de données de suivi qui ont concerné 9 enfants atteints d'une forme modérée et 19 atteints d'une forme sévère.

Concernant les données de la revue de la littérature, on peut dire que c'est principalement l'étude Fumery et al. publiée en 2015 qui est la plus intéressante. L'objectif de cette étude était d'évaluer rétrospectivement l'efficacité et la tolérance d'HUMIRA dans une cohorte française de patients pédiatriques atteints de maladie de Crohn qui étaient en échec à l'infliximab, donc à REMICADE, à partir des données d'utilisation du registre EPIMAD.

Entre 2001 et 2010, parmi les 325 patients de moins de 17 ans ayant une maladie de Crohn nouvellement diagnostiquée inclus dans le registre, 147 avaient précédemment reçu un traitement par infliximab. Parmi eux, 27 dont 14 filles ont reçu l'adalimumab en raison de l'échec au traitement par infliximab. Environ les deux tiers d'entre eux ont eu une rémission clinique au score PGA ou une réponse clinique avec une diminution d'au moins 2 points du score PGA, 6 mois après l'instauration du traitement, avec un suivi médian de 16 mois. L'efficacité, sur la base de ces critères, était maintenue sur 14 mois. On peut par contre noter que nous n'avons pas de données pour le score PCDAI qui est le score le plus performant, le plus précis et le plus objectif.

Compte tenu de la méthodologie rétrospective, de l'absence de groupe contrôle et du faible effectif, il est là encore difficile de tirer des conclusions solides de ces données. Finalement, pour les points de discussion, dans les formes sévères donc dans le cadre de la réévaluation du produit, on peut noter que les données des études post-inscription répondent partiellement à la demande de la commission sur les conditions d'utilisation d'HUMIRA et les caractéristiques des patients traités.

Globalement, la prescription est conforme à l'AMM. En revanche, nous n'avons pas de nouveaux éléments d'efficacité pour évaluer l'impact d'HUMIRA sur le recours à la chirurgie, sur la mortalité ou une éventuelle baisse de la consommation de corticoïdes, ce qui était une attente de la commission. Concernant le profil de tolérance de l'adalimumab, on peut considérer qu'il n'est pas modifié sur la base de ces données.

Concernant l'extension d'indication dans les formes modérées, vous avez vu que nous avons des données qui sont très limitées, qui rendent difficile l'évaluation de l'efficacité clinique chez les patients atteints d'une forme modérée. J'ai rappelé que dans le dossier d'AMM, l'extension d'indication aux formes modérées reposait sur une analyse en sous-groupes post hoc, d'une étude non comparative et ouverte.

Pour rappel, REMICADE est indiqué également chez les enfants atteints de maladie de Crohn, mais uniquement dans les formes sévères. Enfin, on note aussi que les biosimilaires d'HUMIRA, actuellement, sont également pris en charge uniquement dans les formes sévères.

Pour l'expertise du dossier, c'est Hugues Blondon qui a été sollicité.

Pierre Cochat, Président. - Très bien, merci.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Merci. Je vais être bref parce que tu as quasiment tout dit. Ce que je relève, c'est que l'étude post-inscription est indigente. Elle n'a pas été menée à son terme, et comme tu l'as dit il n'y a pratiquement rien à en dire.

Ce n'est pas une fatalité dans les maladies inflammatoires chroniques digestives, y compris de l'enfant, de ne pas avoir d'EPI de bonne qualité, puisque nous avons vu il y a quelques semaines que pour le concurrent, le REMICADE, nous avons une EPI menée sur plusieurs milliers de patients avec deux cohortes comparatives même si elles n'étaient pas randomisées, l'une avec le produit et l'autre sans biothérapie.

Ces deux cohortes comparatives ont été suivies 10 ans avec finalement peu d'attrition et elles sont prévues pour être suivies 20 ans. On peut donc avoir des EPI de bonne qualité et le fait de ne pas en avoir là est inexplicable.

Je pense que l'on ne peut rien dire de plus des données qui nous sont fournies. À mon sens, je n'ai rien à ajouter et je pense que cette absence de données fiables qui avaient été pourtant réclamées ne permet pas de modifier notre avis sur le médicament, et notamment, à mon sens encore une fois, même si cela ne porte pas exactement là-dessus, d'étendre le remboursement aux formes modérées, puisque nous avons quand même beaucoup moins de données que pour le médicament initial, qui est le REMICADE.

J'ajoute en plus que nous avons ce petit signal d'un lymphome hépatosplénique chez un enfant co-traité par azathioprine qui est quelque chose d'attendu, du moins quelque chose que l'on peut observer rarement, mais que l'on peut malheureusement observer avec ce type de traitement, et là encore, l'absence de comparaison ne permet pas de savoir si ce risque est augmenté ou non par rapport aux autres médicaments.

C'est juste un constat ponctuel chez un patient, alors que les data qui avaient été fournies par le REMICADE avec deux cohortes comparatives permettant d'avoir une bonne estimation de l'absence de surrisque de l'effet néoplasique. Je pense que malheureusement, il y a peu de conclusions à tirer de ce qui est fourni par le laboratoire et je propose de ne pas modifier ce qui avait été conclu par le passé.

Pierre Cochat, Président.- Quelle est pour toi la différence que l'on pourrait attendre entre ces formes sévères et modérées chez l'enfant ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je pense que le principal motif de recours au traitement par biothérapie et donc par traitement de fond, c'est plutôt l'existence d'une corticodépendance que l'activité de la maladie stricto sensu. Dans la pratique clinique, on n'utilise pas les scores qui sont ceux utilisés dans les essais cliniques. Je pense que les motivations de mise sous un traitement de fond, c'est plus la corticodépendance, en tout cas chez l'adulte.

Pierre Cochat, Président.- Là, ce n'est pas la notion qui est introduite. J'avais la notion que dans les formes modérées ce n'était pas très pertinent chez l'enfant et que c'était très souvent des formes sévères, peut-être du fait de cette corticodépendance, mais ce n'est pas précisé.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour illustrer l'échange que vous avez sur ce point, pour rappel, dans l'étude disponible pour REMICADE, l'étude REACH, comme pour l'étude disponible pour HUMIRA, des enfants atteints de forme considérée comme modérée à sévère étaient inclus. REMICADE a eu l'AMM uniquement dans les formes sévères et n'a pas revendiqué d'indication dans les formes modérées y compris à l'occasion de la réévaluation alors qu'ils avaient beaucoup de données.

HUMIRA l'a fait. Je vous ai rappelé que c'était sur la base d'une étude en sous-groupes post hoc. J'ai relu l'EPAR en préparation de la commission parce que cette question me turlupine un peu et du coup, c'est vrai que dans l'EPAR il est écrit que l'analyse en sous-groupes ne laisse pas penser que l'efficacité diffère selon que les patients ont été considérés comme ayant une forme modérée à sévère.

À mon avis, la définition des formes modérées à sévères dans cette étude est discutable parce que si on regarde les recommandations de l'ECCO, les formes sévères sont plus sévères que ce que nous avons dans l'étude. La question que nous nous sommes posée avec Hugues et que je vous avais déjà soumise en bureau, c'est que ce qui nous ennuie, c'est que finalement, HUMIRA demande les formes modérées parce qu'il a l'AMM, mais en pratique il serait le seul anti-TNF à être indiqué dans les formes modérées. Or, dans les recommandations, il est dit que quand on commence avec un anti-TNF, il faut poursuivre avec lui.

Du coup, cela risque de le positionner quand même avec un avantage par rapport à REMICADE, alors que de fait, sincèrement, je n'ai trouvé nulle part, dans aucune recommandation, une distinction entre ces deux produits. Compte tenu de ce que vient de dire Hugues par rapport à la pratique clinique, il ne me semblait pas déraisonnable de réserver ces produits dans les formes sévères en sachant que les médecins sauront quand donner le produit, de fait.

Pierre Cochat, Président.- J'entends bien ton raisonnement et j'adhère complètement, c'est logique, mais ce qui me gêne, c'est que nous n'avons pas de critère pour définir ces formes modérées et sévères, sauf si je me trompe. En as-tu ? La corticodépendance dont parle Hugues est un élément qui peut entrer en jeu, d'accord, mais...

Hugues Blondon, membre de la CT.- Dans les études, ce sont des niveaux de score.

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans l'étude qui était présentée, c'était les scores.

Pierre Cochat, Président.- Adaptés à l'enfant.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Là encore, le risque est de privilégier l'HUMIRA, pour lequel nous avons beaucoup moins de données, notamment de sécurité. Même si a priori les signaux que nous avons chez l'adulte montrent que les anti-TNF sont probablement interchangeables en termes d'efficacité et d'effets indésirables, en tout cas dans la maladie de Crohn puisque dans le RCH c'est différent, nous n'avons pas la même sécurité pour l'affirmer chez l'enfant et c'est particulièrement important à mon avis chez les enfants.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Le chef de projet a un commentaire.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'était juste pour faire une analogie avec ce qui avait été fait dans le psoriasis en plaques. Les produits avaient une indication dans les formes modérées à sévères. La commission avait choisi initialement de réserver ces biothérapies aux formes les plus sévères, et elle avait déterminé, à l'aide de l'expert qui était Bernard Guillot, les critères de sévérité pour définir le périmètre remboursable.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Bon. Il n'y a pas d'autre question ou commentaire ? Je propose que nous passions au vote. Y avait-il une demande d'ISP ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non. J'ai projeté la slide pour le vote. Il n'y avait pas de revendication d'ISP, il y avait une revendication de SMR important dans les formes modérées à sévères et d'ASMR V dans les formes modérées à sévères. J'ai remis aussi le statut de médicament d'exception, puisque c'est un médicament d'exception.

Michel Clanet, Vice-Président.- Votons-nous entre le maintien et le non-maintien ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est le plus simple.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. C'est un maintien de l'avis à l'unanimité.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Nous pouvons peut-être l'adopter sur table.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, il n'y a pas de souci pour moi.

Pierre Cochat, Président.- Merci.

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