



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 février 2023

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. SKYRIZI - Examen – Inscription

Pierre Cochat, Président.- Nous allons passer à SKYRIZI. Nous faisons entrer Monsieur Bigard.

(Marc-André Bigard rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Monsieur Bigard. Merci d'avoir accepté de faire cette expertise de SKYRIZI, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous vous passerons la parole, puis Hugues Blondon. Il y a une contribution de l'association Crohn RCH.

Je vous laisserai entre temps parce que j'ai une autre réunion et Michel Claret prendra le relais.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Monsieur Bigard en situation de conflit d'intérêts.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. En plus de Monsieur Bigard et de Hugues Blondon, Sylvie Chevret a été sollicitée. Vous avez reçu un rapport de sa part concernant en particulier une des études du dossier.

Pierre Cochat, Président.- Je suis désolé, Sylvie, je ne suis pas sur mon programme.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est ma faute, je l'ai sollicitée tardivement. Elle a réagi très vite. Du coup, je l'ai ajoutée dans l'ordre du jour mais cela n'a pas dû être implémenté.

Aujourd'hui, vous voyez un médicament qui s'appelle le risankizumab. C'est un anti-interleukine. Le nom de marque est SKYRIZI. Il se présente sous forme de deux dosages. SKYRIZI se présente sous forme de solution injectable. Il demande une inscription en ville et à l'hôpital. Il y a deux dosages, 300 milligrammes en administration par voie sous-cutanée et 600 milligrammes en administration par perfusion intraveineuse.

L'indication de l'AMM est le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les adultes qui ont une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à une biothérapie.

L'indication revendiquée par le laboratoire pour la prise en charge est le traitement de la maladie de Crohn modérée à sévère chez les patients en échec à un traitement conventionnel et à au moins un anti-TNFα ou qui ont une contre-indication médicale à ces traitements.

C'est en quelque sorte une extension d'indication. Quand je dis « en quelque sorte », c'est parce que SKYRIZI est déjà disponible avec une AMM depuis avril 2019 dans le traitement du psoriasis notamment, mais à d'autres dosages que ceux que nous allons voir aujourd'hui. Le 21 novembre 2022, il a obtenu cette extension d'indication dans le traitement de la maladie de Crohn.

Il fait aussi l'objet d'un accès compassionnel en France depuis avril 2021. Là, vous voyez le premier patient inclus en avril 2021, et il y en avait 267 inclus le 26 octobre. Nous allons y revenir parce qu'il y a des données disponibles.

Concernant les revendications du laboratoire, en troisième ligne, c'est-à-dire en échec au traitement conventionnel et à un anti-TNF, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR IV en comparaison à STELARA (ustékinumab), qui est l'un des comparateurs cliniquement pertinents. Le laboratoire ne revendique pas d'intérêt de santé publique.

Je laisserai les experts présenter la stratégie thérapeutique davantage, mais je rappelle simplement que malheureusement il n'y a pas de traitement curatif, qu'on peut considérer qu'actuellement le besoin est partiellement couvert par les alternatives disponibles en deuxième et en troisième ligne, avec les anti-TNF, l'ustékinumab (STELARA) et le vedolizumab (ENTYVIO).

En troisième ligne, chez les patients qui sont en échec aux anti-TNF, nous avons aujourd'hui que deux médicaments :

- STELARA, qui avait obtenu une ASMR IV, donc mineure dans la prise en charge ;
- ENTYVIO, qui avait obtenu une ASMR V.

Concernant les données disponibles, nous disposons essentiellement d'études contre placebo, avec un programme de développement assez touffu et correct, avec deux études d'induction, les études ADVANCE et MOTIVATE et une étude d'entretien, l'étude FORTIFY. Ce sont toutes des études randomisées, en double aveugle, multicentriques, de 12 semaines pour la durée versus placebo pour la phase d'induction et de 52 semaines pour la phase d'entretien.

Plusieurs critères ont été évalués, des cocritères de jugement principaux et des critères secondaires d'intérêt. Ils ont été évalués avec gestion du risque alpha pour essayer de se prémunir contre les faux positifs.

Les experts détailleront davantage les populations incluses dans ces études. On peut dire qu'elles sont représentatives des patients concernés. Surtout, on peut noter qu'il y a une majorité des patients qui sont en échec aux anti-TNF, et c'est plutôt un point fort de ce dossier, notamment compte tenu des revendications.

Je n'ai pas listé tous les critères de jugement sur la diapositive. Les deux critères principaux de jugement sont la rémission clinique au score SF/APS et la réponse endoscopique. Il y avait d'autres critères d'intérêt, dont la qualité de vie mais aussi la cicatrisation muqueuse ou la rémission clinique au score CDAI, qui est plus habituelle.

Concernant les résultats contre placebo, pour la première ligne vous voyez que nous avons toujours une majorité des patients qui sont en échec à un anti-TNF. Pour l'étude d'entretien qui « récupère » les patients des études d'induction, vous voyez que nous avons 73 % de patients en échec d'une biothérapie antérieure, dont la grande majorité à au moins un anti-TNF.

Les résultats contre placebo sont en faveur du risankizumab. Vous voyez les quantités d'effet affichées. C'est de l'ordre de 15 % pour l'étude MOTIVATE, qui est celle où ce sont exclusivement des patients en échec à un anti-TNF, de 20 % pour la taille d'effet sur la rémission clinique dans l'étude ADVANCE et 15 % pour l'étude d'entretien. Vous avez également le résultat sur la réponse endoscopique qui est présenté avec les tailles d'effet qui apparaissent.

On note que pour l'étude d'entretien, compte tenu de la séquence hiérarchique qui avait été mise en œuvre, les résultats les plus solides ne portent que sur les deux cocritères principaux de jugement. La séquence hiérarchique a été interrompue, ce qui affaiblit un peu la qualité de la démonstration.

Nous disposons aussi dans ce dossier de données d'utilisation dans le cadre de l'autorisation d'accès compassionnel, avec une étude de cohorte rétrospective, multicentrique, des patients pris en charge entre mai 2021 et mai 2022 disponibles. Ce qui est intéressant, c'est que c'était des patients réfractaires qui ont reçu le risankizumab, avec des résultats qui étaient en faveur de l'intervention. Par contre, il faut être évidemment prudent sur l'interprétation de ces résultats avant tout exploratoires, avec notamment un faible effectif et une durée médiane de suivi de 12 semaines.

Nous disposons également d'une comparaison indirecte, une méta-analyse en réseau, qui essaie de comparer les performances en termes d'efficacité et de sécurité des différents traitements disponibles, et notamment des trois médicaments qui sont en concurrence directe pour la troisième ligne, donc SKYRIZI, ENTYVIO et STELARA. Ce qui ressort de cette méta-analyse en réseau, c'est que les résultats suggèrent qu'en induction, SKYRIZI serait aussi efficace que STELARA, bien que nous n'ayons pas d'étude de non-infériorité. Par contre, pour la phase d'entretien, les résultats ne suggèrent pas de différence entre les trois médicaments.

Les résultats doivent être interprétés avec des réserves, notamment parce que nous avons assez peu de comparaisons directes. Il y a aussi d'autres raisons que nous pourrions détailler si vous le souhaitez.

Les auteurs font également mention des résultats attendus d'une étude importante, l'étude SEQUENCE. Le laboratoire a effectivement présenté cette étude dans son dossier, ce qui n'est pas le cas dans le dossier EMA puisque cette étude n'a pas été présentée pour l'enregistrement. Dans le dossier de transparence, le laboratoire fait état des résultats de l'étude SEQUENCE, qui a comparé SKYRIZI à STELARA, ce qui est une étude intéressante chez des patients qui étaient en échec aux anti-TNF. C'est donc une étude qui est vraiment utile pour positionner les produits en troisième ligne.

La difficulté est que cette étude prévoyait des cocritères de jugement. L'un est la rémission clinique au score CDAI après 24 semaines de traitement, donc en quelque sorte la partie phase d'induction. Nous disposons des résultats selon une analyse qui était prévue au protocole avec gestion du risque alpha. Les résultats montrent que SKYRIZI [REDACTED]. Par contre, nous ne disposons pas aujourd'hui des résultats pour la seconde partie de l'étude, où un test de supériorité est prévu entre les deux médicaments sur la rémission clinique après 48 semaines.

Très rapidement, s'agissant des points de discussion, on peut considérer que la demande de restriction du remboursement aux seuls patients en échec du traitement conventionnel et des anti-TNF est cohérente avec les données présentées. On voit que SKYRIZI se positionne au même niveau que STELARA et ENTYVIO. La question est de savoir si on peut faire une hiérarchie entre ces traitements. Compte tenu à la fois de la méta-analyse en réseau et des résultats attendus de l'étude SEQUENCE, il est difficile de positionner les produits les uns par rapport aux autres.

Concernant le profil de tolérance, dans la maladie de Crohn nous avons un nombre assez limité de patients qui ont été exposés et un recul assez faible. Notons néanmoins que dans les études notamment contre placebo, il y a moins d'infections graves dans les bras risankizumab que sous placebo après 52 semaines de traitement. Il n'y a aucun cas d'atteinte cardiaque ni de tumeur observé, ces événements faisant l'objet d'une surveillance dans le cadre du plan de gestion des risques. Évidemment, nous avons un manque de puissance pour la mise en évidence des effets rares et graves.

Pour rappel, la posologie utilisée dans la maladie de Crohn est plus forte que celle utilisée dans le psoriasis en plaques et le rhumatisme psoriasique, donc il faut aussi tenir compte de cela pour les inconnues sur le profil de tolérance du médicament.

Trois experts ont été sollicités.

Marc-André Bigard.- J'ai suivi le template que l'orga m'a donné pour faire ce PowerPoint. J'ai suivi exactement ce qui a été suggéré par la commission.

Je rappelle que la maladie de Crohn est une maladie souvent sévère, qui touche la qualité de vie chez des sujets jeunes qui sont gênés notamment par l'asthénie, par les douleurs, par la diarrhée. C'est une maladie différente de la RCH dans le sens où l'évaluation des traitements est plus difficile. Dans la RCH, c'est une maladie de la muqueuse, cela saigne. Quand cela saigne, on peut dire que le patient est actif. Quand cela ne saigne pas, c'est plutôt rassurant.

Là, nous avons une maladie de toute la paroi de l'intestin, qui touche aussi bien le grêle et surtout le grêle terminal que le côlon et le rectum, qui fait des fistules et des sténoses. Nous avons donc une maladie différente, avec une dissociation possible entre les symptômes cliniques, qui parfois ne sont pas très violents, tels que l'asthénie, la diarrhée, et le fait que pendant ce temps le patient détruit son intestin et, tout d'un coup, va faire une fistule ou va être opéré d'un abcès. À mon avis, c'est une maladie plus délicate à évaluer pour ce qui est des médicaments.

Bien sûr, nous avons la biologie qui nous aide, essentiellement la CRP. Ce qui aide le plus et qui n'est pas utilisable de façon habituelle dans les essais, c'est l'endoscopie - mais vous avez vu que nous avons une endoscopie terminale, grosso modo - et surtout l'imagerie en coupe, c'est-à-dire les scanners et surtout les IRM, qui donnent plus d'évaluations mais qui ne sont pas utilisables, qui sont coûteuses et difficiles à répéter.

Concernant la stratégie thérapeutique, comme l'a dit le chef de projet, il n'y a pas de traitement curatif. Les 5-ASA sont inefficaces. Ils ont été utilisés dans le temps et heureusement ils sont abandonnés.

Le traitement de première ligne, comme dans la RCH, ce sont les corticoïdes et immunosuppresseurs. En deuxième ligne, ce sont les anti-TNF α . Il y a des échecs primaires, c'est-à-dire des patients qui reçoivent les anti-TNF α à dose correcte et qui n'ont pas de réponse. C'est assez rare, ce sont moins de 20 % des gens. Il y a surtout les échecs secondaires, soit parce que le médicament devient inefficace, il y a une tolérance qui se fait au médicament, et en tout cas pour l'infliximab c'est pour cela qu'on l'associe à l'azathioprine, soit parfois parce qu'il y a des réactions allergiques.

On aboutit donc, dans les cas d'échec primaire ou secondaire, à une troisième ligne. Là, nous avons deux médicaments, l'ustékinumab et l'adalimumab. Cette troisième ligne est demandée par le laboratoire. L'ustékinumab et l'adalimumab sont donc les deux comparateurs cliniquement pertinents. Le besoin médical est partiellement couvert.

La population étudiée est-elle représentative ? Oui, je pense que c'est tout à fait correct. C'est très bizarre, ces essais, parce que l'Agence européenne des médicaments a demandé une évaluation par deux scores, un score clinique qui tient compte des douleurs abdominales et de la diarrhée, et un score endoscopique. Par contre, la FDA est restée à ce score CDAI, c'est-à-dire le Crohn's disease activity index, qui est un score utilisé depuis très longtemps. Nous avons donc eu des inclusions selon le CDAI. Pour le dossier européen, nous avons l'évaluation par un score différent. Les résultats se recoupent à peu près, mais disons que c'est un peu inhabituel.

Nous avons deux essais versus placebo, qui à mon avis restent indispensables parce que les médicaments que nous avons actuellement ont une différence de 10 % à 12 % avec le placebo, il faut donc faire cela. Nous avons pour un fois un essai comparatif qui est en cours. Nous pourrions en reparler, mais il n'est pas terminé donc à mon avis il est difficile à exploiter actuellement.

Les critères de jugement, à la demande de l'Agence européenne du médicament, sont, à S12 et à S52 :

- la rémission clinique, qui est différente d'autres essais d'autres médicaments où c'est la réponse clinique, moins exigeante ;
- la réponse endoscopique et non pas la rémission endoscopique, alors que nous voyons par exemple des essais de la rectocolite hémorragique où on demande la rémission endoscopique à 1 an.

Là, nous voyez que dans la maladie de Crohn, c'est un peu différent. On demande la rémission clinique et on demande une réponse endoscopique simplement. Quand on regarde les essais, ce qui nous intéresse le plus, c'est l'essai MOTIVATE où les résultats sont un peu moins bons que l'essai où on a mélangé des patients qui n'avaient pas forcément ces anti-TNF. Ils sont quand même corrects. On a une différence de rémission clinique de 15 % à la 12^e semaine, ce qui est bien, et à 52 semaines de 15 % également. Ça, c'est l'essai FORTIFY.

Sur les réponses endoscopiques, c'est 18 % et 28 %. Nous avons un peu mieux quand on mélange les patients qui n'ont pas reçu d'anti-TNF.

Nous avons un effet retrouvé sur le score de fatigue, ce qui est quand même intéressant, la cicatrisation muqueuse, la rémission endoscopique également.

Nous n'avons pas d'effet sur les fistules. Il faut dire qu'il n'y a pas énormément de fistules. Nous n'avons pas d'effet sur les manifestations extraintestinales de la maladie, alors que sur les fistules et les manifestations extraintestinales, nous avons un certain effet des anti-TNF. Par contre, nous n'avons pas d'effet de l'ENTYVIO, notamment sur les fistules.

Nous pourrions dire un mot de la tolérance, mais il n'y a pas de nouveau signal. Ces essais sont quand même pas faits pour cela.

Maintenant, j'arrive à cet essai SEQUENCE qui est vraiment souhaitable, puisque je pense que la commission souhaite des essais de ce type et les médecins qui s'occupent de la maladie de Crohn souhaitent encore ardemment ces essais de ce type. On prend des patients qui ont été antérieurement traités par anti-TNF et on compare risankizumab et ustékinumab. C'est un essai ouvert, puisque les modes d'administration et les posologies sont différents.

Ils demandent la non-infériorité clinique à S24 et un essai de supériorité à S48, mais il y a deux cocritères de jugement principaux, la rémission clinique à S24 et la réponse endoscopique à S48. Normalement, c'est un package. Ils prévoient, quand il y a 50 % des 508 sujets qui ont une visite à S24, de faire une analyse intermédiaire. Là, nous avons des résultats. Ils avaient parié sur une différence d'au moins 10 % [REDACTED]. Nous n'avons aucun résultat à S48.

Pour un clinicien, dans un groupe de patients qui ont déjà été traités par anti-TNF, on ne va pas arrêter le traitement à S24. Il nous faut un traitement dont on a des résultats au moins à 1 an. Je pense donc qu'il faut vraiment disposer de ces résultats sur les deux cocritères de jugement à S48 afin de pouvoir dire qu'il est préférable, lorsque vous avez un échec des anti-TNF, de donner du risankizumab plutôt que de l'ustékinumab. Pour le moment, je ne vois pas la possibilité de dire cela. Nous avons des résultats attendus fin 2024, début 2025.

En conclusion, qu'apporte-t-il par rapport aux autres molécules en restant en troisième ligne pour les patients exposés aux biothérapies ? Quand même, il faut voir que l'ENTYVIO a été refusé au départ par la commission pour la maladie de Crohn, et ils sont revenus deux ou trois ans après, mais sans aucun résultat d'efficacité supplémentaire, simplement avec des résultats de tolérance au long cours, et on leur a donné une ASMR V et un SMR important, alors qu'au départ ils n'avaient pas eu ce SMR important.

Si on prend le dossier disponible sur le site de la HAS, il n'y a pas de différence sur la rémission clinique à S6 pour les patients. Il y a une différence de 15 % à long terme. Pour le STELARA, nous avons une différence de 12 % pour la réponse clinique à S6. C'est la réponse et pas la rémission. Nous avons une différence de 13 % à 17 % selon la posologie puisqu'il y avait une posologie fixe ou selon le poids pour la rémission clinique.

Avec SKYRIZI, nous avons une différence de 12 % à S12 pour la rémission clinique et de 15 % à S52, et une différence de 18 % et 28 % pour la réponse endoscopique.

Je pense que SKYRIZI est un bon médicament. Il est très difficile de le situer par rapport au STELARA, mais je pense qu'actuellement, les médecins font plutôt appel à cette classe de médicament que l'on peut appeler les anti-IL23, même s'il y en a un qui est anti-IL12/23, plutôt qu'à l'ENTYVIO en cas d'échec des anti-TNF parce que l'ENTYVIO est un très bon médicament pour la rectocolite hémorragique, où les données sont complètement différentes, mais pour la maladie de Crohn, quand on regarde le dossier, on n'est pas très enthousiaste.

Je voyais bien un SMR important et plutôt une ASMR V, mais qui pouvait être réévaluée après les résultats de l'essai SEQUENCE que nous attendons avec impatience.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci beaucoup. Hugues Blondon ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Beaucoup a été dit par le chef de projet et Monsieur Bigard, donc je vais essayer d'être bref. SKYRIZI représente une nouvelle classe thérapeutique dans la maladie de Crohn, les inhibiteurs spécifiques IL23, en sachant qu'il existe tout de même un médicament proche qui est le STELARA, dont a parlé Monsieur Bigard, qui est un inhibiteur mixte de l'IL12 et de l'IL23.

C'est un médicament pour lequel la firme demande un remboursement dans une indication restreinte par rapport à l'AMM, c'est-à-dire en troisième ligne. Cette restriction paraît tout à fait logique eu égard à la stratégie thérapeutique actuelle, qui privilégie clairement en deuxième ligne les anti-TNFα à la fois du fait de leur efficacité démontrée et de l'ancienneté de leur utilisation. Cette restriction est donc tout à fait justifiée.

Le plan de développement de ce médicament est tout à fait correct, avec deux études d'induction et une étude d'entretien, qui ont des phases 3 menées contre placebo tout à fait correctes, avec des populations qui finalement recouvrent au moins partiellement l'indication restreinte, puisque :

- dans l'une des études, 50 % des patients étaient prétraités par anti-TNFα ;
- dans l'autre la quasi-totalité des patients étaient traités par anti-TNFα préalablement ;
- dans l'étude d'entretien il y a environ les trois quarts des patients qui ont été traités par anti-TNFα.

Je pense donc que ces études peuvent soutenir la revendication restreinte.

Que peut-on dire de ces études ? J'étais un peu surpris des critères de jugement principaux qui ont été faits à la demande de l'EMA, parce qu'ils ne sont pas très habituels. C'est un critère de jugement principal qui associe un critère clinique à la fois simple à recueillir, puisqu'il est fondé sur la diarrhée et les douleurs abdominales, et qui en même temps, pour une maladie aussi complexe et systémique que la maladie de Crohn, peut paraître un peu restrictif par rapport aux critères utilisés préalablement dans les études, notamment le CDAI.

Le fameux CDAI capture d'autres dimensions que la dimension purement digestive de la maladie de Crohn, avec la dimension de l'état général, de l'état nutritionnel, des signes extradiigestifs, qui sont importants aussi dans la maladie de Crohn. Je suis un peu surpris de ce choix de l'EMA.

De même, on peut se dire que les critères endoscopiques, finalement, ne sont pas des critères de substitution validés de l'évolution clinique à long terme, que les seuils qui ont été reconnus d'une diminution de 50 % du score endoscopique sont tout à fait arbitraires, et qu'on peut s'interroger sur la validité des critères principaux de ces études. Moi, c'est ma réflexion.

Toutefois, pour venir soutenir l'efficacité du médicament, il faut dire que les critères secondaires hiérarchisés comprennent les critères plus classiques que sont le CDAI, donc l'indice de Best, qui est le critère sans doute le mieux validé de l'évolutivité de la maladie de Crohn, et des critères de rémission endoscopique complète qui, même s'ils sont discutables et discutés, sont sans doute plus pertinents à mon sens que des critères de réponse endoscopique.

Tous ces critères hiérarchisés secondaires dans les études d'induction sont statistiquement significatifs, ce qui renforce donc la validité et la preuve de l'efficacité de ce médicament contre placebo, et la preuve qu'il a un effet clair, net, avec une quantité d'effet tout à fait notable dans la maladie de Crohn.

J'ai oublié d'évoquer un élément qui me paraît important quand même. Le SKYRIZI se positionne dans la maladie de Crohn modérée à sévère et l'indice de Best moyen à l'inclusion semble quand même montrer que pour la grande majorité des patients, c'était des maladies plutôt modérées que sévères.

Concernant le traitement d'entretien, le niveau de preuve est sans doute un peu plus faible que pour l'induction, puisque si l'étude est positive sur les critères d'évaluation principaux dont j'ai parlé et sur lesquels je vous ai expliqué mes quelques réserves, en revanche, du fait d'un arrêt de la séquence hiérarchique, elle n'est plus significative sur tous les critères secondaires, ce qui limite peut-être un tout petit peu la validité de la preuve au niveau du traitement d'entretien, du moins par rapport au traitement d'induction.

L'élément important aussi est que dans la limite d'un nombre de patients relativement faible et d'une durée de suivi relativement faible, il n'y a pas de signal de toxicité par rapport au placebo. La tolérance a été très bonne, et en tout cas il n'y a pas, sous ces limites, de surrisque évident notamment d'infection opportuniste ou de néoplasie.

Le dernier point que je voulais préciser est que comme toujours, le problème avec ces médicaments en troisième ligne dans la maladie de Crohn est de savoir comment les positionner par rapport aux comparateurs. Là, la firme a fait l'effort de mettre en œuvre un essai comparatif vis-à-vis du comparateur qui est le plus pertinent compte tenu du mode d'action physiopathologique, qui est le STELARA. C'est tout à fait louable, mais à ce jour les résultats ne sont pas disponibles donc nous ne pouvons pas avoir de conclusion pour positionner SKYRIZI par rapport à STELARA.

En pratique, je rejoins donc tout à fait ce qu'a dit Monsieur Bigard. Pour moi, il est indubitable que nous avons besoin de nouveaux médicaments, puisque le besoin est insuffisamment couvert dans la maladie de Crohn et il y a un échappement aux traitements. Nous avons besoin de nouvelles molécules, donc il est incontestable que le SMR de ce médicament, qui a bien démontré son efficacité, est important. En revanche, en l'absence de comparaison au comparateur pertinent à ce jour, nous ne pouvons donner qu'une ASMR V en sachant

effectivement que lorsque nous aurons les résultats de la comparaison au STELARA, et si une supériorité est mise en évidence, il faudra upgrader cette ASMR.

(Pierre Cochat quitte la séance. Michel Clanet assure la présidence de séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Hugues. Je vois que Pierre est parti donc je prends la main. Sylvie Chevret ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je vais être brève. On m'a juste interrogée sur l'étude SEQUENCE, notamment parce que les deux cocritères de jugement principaux étaient analysés avec un contrôle du risque alpha selon une procédure hiérarchique qui était un peu inhabituelle.

Je voulais dire deux choses. La première est que cet essai m'a quand même frappée par son design, parce que l'hypothèse de non-infériorité sur la rémission clinique, le premier cocritère de jugement principal, m'a semblé étrange.

D'une part, selon l'EMA, il est attendu de ces nouveaux traitements une amélioration symptomatique couplée à la démonstration d'un effet sur les processus inflammatoires de la maladie, donc on attend une amélioration. Or, sur les symptômes et la rémission clinique, ils avaient une hypothèse de non-infériorité. D'ailleurs, dans les calculs d'effectifs qu'ils ont utilisés, de fait, ils ont postulé une supériorité, puisqu'ils attendaient 29 % dans un bras et 45 % dans le leur, avec une marge de non-infériorité de -10 %. Je pense que c'est un tour de passe-passe pour avoir un essai de petite taille, qu'on m'a interloquée.

La deuxième chose est que quand vous avez deux cocritères de jugement, soit l'essai est positif quand les deux sont démontrés, soit, si vous voulez conclure à l'efficacité de votre traitement sur la base d'un seul résultat, il vous faut partager le risque alpha. Ils ont fait un truc très inhabituel, à savoir qu'ils ont inscrit la rémission endoscopique à la semaine 48 parmi la procédure hiérarchique avec les critères secondaires clés, mais je trouve cela absurde parce que cela veut dire que si le premier cocritère principal est négatif, on ne regarde jamais la rémission endoscopique et si le premier est positif, on n'a pas besoin de regarder le deuxième avec leur stratégie. J'ai trouvé cela très étrange.

Tout cela pour dire que, comme l'a dit tout le monde avant moi, nous avons des résultats sur la rémission clinique à la semaine 24 [REDACTED], et en revanche nous attendons les résultats sur la rémission endoscopique à la semaine 48.

Je ne vous ennuie pas plus longtemps.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Sylvie. Avez-vous des questions pour Monsieur Bigard ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je voulais ajouter quelque chose. Cela m'a quand même étonnée de voir que les résultats à l'analyse intermédiaire sont connus du promoteur dans une étude qui n'est pas terminée. Même si elle n'est pas en aveugle, et j'ai fait une erreur dans mon rapport, j'ai trouvé un peu étonnant que le promoteur soit au courant de ces résultats intermédiaires.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Il y a une contribution associative.

Michel Clanet, Vice-Président.- Catherine, c'est à toi.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Il s'agit de l'AFA Crohn RCH, une association de 8 000 adhérents agréée du système de santé. Ils ont repris le fardeau de la maladie, et surtout l'évolution et le traitement chirurgical de cette dernière. Notamment, s'agissant des patients qui évoluent à 5 ans, 1 patient sur 2 sur les cas diagnostiqués se retrouve à 5 ans avec des sténoses et des fistules, et ce sont 80 % des cas à 10 ans.

Il n'y a pas d'alternative thérapeutique pour les patients. 5 % d'entre eux se voient proposer une stomie définitive. D'autres ont fait des chirurgies pour enlever le segment sténosé, pour leur permettre de manger, car c'est difficile. Il y a aussi le traitement des fistules ano-périnéales avec des chirurgies régulières avec des drainages, ce qui est assez lourd. Ensuite, c'est une évolution qui est fonction des poussées, qui est grave et invalidante.

Concernant l'impact de la maladie sur les patients, ce sont d'abord des douleurs abdominales régulières, des diarrhées impérieuses qui provoquent une éviction de la vie sociale et professionnelle des personnes pendant les crises. Ils se confinent, ils s'autoconfinent, donc c'est difficile. C'est de la fatigue récurrente, un manque d'appétit, c'est le tabou à l'évocation, devant la société, des problèmes rencontrés par ces personnes.

Il y a des études qui ont été menées par l'association. 1 patient sur 2 souffre d'épuisement. 50 % des patients souffrent de dépression et 30 % souffrent d'anxiété, ce qui est énorme. Un tiers des patients se disent handicapés dans leur vie au quotidien et dans leur vie professionnelle.

Ensuite, ils ont mené une autre étude avec l'IFOP où 9 % des patients font état d'un licenciement directement lié à leur maladie au cours de leur vie professionnelle. Ils sont éligibles au statut de travailleur handicapé mais ne font pas la demande régulièrement parce que cela suscite l'incompréhension de leurs collègues de travail et de leurs collaborateurs.

Ils ont fait une étude sur la vie au quotidien des patients. De manière générale, l'impact de la maladie sur la vie quotidienne des patients est noté à 3,1 sur 10 en dehors des poussées et il monte à 6,7 pendant les poussées. Il y a l'isolement, la solitude. Les verbatim sur l'étude qualitative disent « j'ai l'air normal mais je n'arrive pas à vivre normalement », « tu ne manges pas comme les autres ». L'impact de la maladie sur les proches est évidemment très important face à l'incompréhension des proches devant les symptômes vécus par les patients. Il y a un fort sentiment de culpabilité chez les parents qui ont un enfant malade. Pourquoi sont-ils malades ? Ils ne comprennent pas et ils culpabilisent.

Les conjoints se demandent « en fais-je assez ? », « comment soulager ? ». Les parents se demandent « pourquoi mon enfant ? », « suis-je responsable ? », « comment l'aider ? ». Chez la personne concernée, c'est « comment ne pas trop faire subir la maladie à mes proches, réduire au maximum l'impact sur les proches ? ».

Je ne vais pas vous reparler des traitements actuels, nous en avons parlé. Sur ce traitement, ils ont l'expérience de deux patients qui ont accepté de répondre. Le premier était en échappement thérapeutique. Il a subi des opérations et une nouvelle ne lui permettrait plus d'autonomie de son intestin grêle et aurait pour conséquence un syndrome du grêle court. Il

a aussi des carcinomes cutanés. Il indique « les anti-JAK n'étaient plus conseillés dans mon cas par crainte de réveiller mon cancer ». Le seul traitement disponible qui semblait être le moins délétère sur son problème dermatologique était le risankizumab, donc il le prend depuis 1 an. C'est un homme de 53 ans.

Une femme de 31 ans, diagnostiquée à l'âge de 11 ans, a été mise sous ce traitement. Elle continuait la cortisone à raison de 10 milligrammes en plus de ce traitement. Concernant l'efficacité, elle dit « aujourd'hui je me sens bien, j'ai enfin trouvé un équilibre ». Sur les effets secondaires par rapport au traitement, elle indique « je ressens peu d'effets, si ce n'est des maux de tête le lendemain ». Sur les contraintes, il est dit « il n'y en a pas pour moi hormis le fait d'aller à l'hôpital ». Cela a donc révolutionné sa vie. Ce sont peut-être aussi des cas de bons répondeurs.

« À l'heure actuelle, les personnes les plus sévères sont aussi celles qui ont utilisé précocement les biothérapies et dont les chances d'échapper au traitement suivant sont plus importantes. Il nous semble donc extrêmement important de posséder dans l'arsenal thérapeutique des traitements tels que les anti-p19, qui semblent très efficaces malgré le passif médicamenteux de ces patients. »

La synthèse reprend la phrase que je viens de vous lire.

J'en ai terminé. Ils sont donc très demandeurs de possibilités en cas d'échappement thérapeutique.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Catherine. Monsieur Bigard ?

Marc-André Bigard.- Actuellement, malheureusement, il n'y a aucune biothérapie qui ait montré qu'il y avait une baisse du risque chirurgical, de stomie. Souvent, on recule les gestes chirurgicaux, mais malheureusement on n'a pas de traitement qui modifie l'histoire naturelle vers les complications de type sténose, fistule. Ce n'est pas pour cela que ces traitements sont inintéressants, mais il y a des patients qui répondent très bien et d'autres qui ne répondent pas. Quand nous regardons ce qu'il se passe à 10 ans, puisque maintenant nous avons quand même des études par exemple sur les anti-TNF, nous voyons qu'il y a autant de patients opérés.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous avons une question de Serge Kouzan.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je voulais demander à nos experts s'il y avait des associations de biothérapies pour voir s'il y avait un effet synergique.

Marc-André Bigard.- Actuellement, pour l'infliximab, on recommande une « combothérapie ». C'est-à-dire qu'on met en général l'azathioprine, qui est un immunosuppresseur, et l'infliximab. Cela s'appelle la « combothérapie ». Maintenant, il y a des essais qui sortent, et dans la RCH il y a un essai, où on fait de la « combiothérapie », c'est-à-dire qu'on associe actuellement deux biothérapies. Les essais sont en cours. C'est plutôt encourageant, mais on ne peut pas dire que ce soit passé dans la pratique courante.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien. Je ne vois pas d'autres questions. Monsieur Bigard, c'est clair, comme d'habitude. Nous allons vous remercier.

Marc-André Bigard.- Passez un bon après-midi. Merci, au revoir.

(Marc-André Bigard quitte la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Hugues, as-tu un commentaire supplémentaire ? Je pense que les choses sont assez claires.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Non, les choses sont claires. À mon avis, ce n'est pas un dossier difficile. Il a sa place dans l'arsenal thérapeutique et cette place reste à préciser. Voilà.

Michel Clanet, Vice-Président.- Effectivement, nous allons bien sûr voter dans la troisième ligne de traitement. Nous étions d'accord pour proposer un SMR important, sans ISP, avec une ASMR V.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Et demander bien sûr une réévaluation quand nous aurons les résultats de l'étude SEQUENCE.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, nous demandons une réévaluation au moment de l'étude SEQUENCE, bien entendu, c'est-à-dire en 2025. Nous pouvons voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants, il y a 18 voix contre un ISP, 18 voix pour un SMR important et 18 voix pour une ASMR de niveau V.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien. Pouvons-nous l'adopter comme cela ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Si possible, je préférerais que nous l'adoptions ultérieurement.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien.