



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 31 janvier 2024

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. Audition — Inscription — OMVOH

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à OMVOH. Nous faisons entrer le laboratoire.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de départ.

(M. le Pr Xavier Roblin, Mme Anaïs Amar, M. Vincent Ghestem, Mme Julie Hautin et Mme Elena Perrin rejoignent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames de LILLY. Nous allons recevoir ensemble le dossier d'OMVOH, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez quinze minutes de présentation précisément, puis dix minutes tout aussi précises d'échanges avec la CT.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous et bonjour aux représentants du laboratoire. Il s'agit du dossier OMVOH. Je partage l'écran avec l'avis qui a été rendu le 10 janvier par la commission. Le médicament est le mirikizumab, qui s'administre en perfusion pour la dose d'induction et ensuite par voie sous-cutanée, avec deux présentations proposées pour l'entretien.

Il est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique chez l'adulte avec une demande de prise en charge en ville et à l'hôpital. Je vous rappelle brièvement les décisions de la commission, avec un avis favorable à la prise en charge dans le traitement de la rectocolite, mais dans une indication plus restrictive que l'indication AMM, chez les patients qui sont en échec au traitement conventionnel et à au moins un anti-TNF et au vedolizumab, et un avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'AMM.

Le service médical rendu avait été jugé modéré selon cette place dans la stratégie thérapeutique en troisième ligne, et il a donc été jugé insuffisant dans le reste de l'indication. Il n'y avait pas d'intérêt de santé publique, d'impact supplémentaire sur la santé publique attendu pour ce médicament. L'ASMR avait été de niveau V.

Le laboratoire va aborder trois points principaux.

La liste des CCP a été malencontreusement mal reprise et c'est une erreur de ma part. Il manque des CCP, j'ai mis en jaune ceux qui manquent. Il y a en fait plus de comparateurs cliniquement pertinents que ceux que j'avais affichés.

Ils vont aussi discuter sur la formulation de l'ASMR. Je vous la remontre ici. Là, pour le coup, j'avais précisé que c'était une ASMR V dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs cliniquement pertinents de deuxième et de troisième ligne. Là, pour le coup, ils souhaitent qu'on ne mentionne pas cette partie-là.

Enfin et surtout, il y a une discussion sur le niveau de SMR, qui est actuellement modéré. Le laboratoire souhaite que le SMR soit réévalué à un SMR important.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. C'est à vous pour quinze minutes.

Mme AMAR.- Très bien, merci pour cette introduction. Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres de la commission de la transparence, bonjour à tous et merci de nous accueillir aujourd'hui concernant l'évaluation en primoinscription d'OMVOH. Je suis Anaïs Amar, responsable de l'accès au marché pour ce produit chez LILLY France. Je suis accompagnée aujourd'hui par le Professeur Xavier Roblin, notre expert pour cette audition, gastroentérologue au CHU de Saint-Étienne, qui a notamment participé en tant qu'investigateur dans les études LUCENT pour mirikizumab. Je suis également accompagnée d'autres personnes du laboratoire LILLY France comme présenté sur cette slide.

Comme il vient d'être précisé, nous avons souhaité être entendus au sujet de l'évaluation d'OMVOH qui a été rendue le 10 janvier dernier. Aujourd'hui, notre présentation va se scinder en deux grandes parties : une première partie technique que je vous présenterai, qui consistera à revenir sur les conclusions de l'évaluation concernant les comparateurs cliniquement pertinents d'une part et le libellé d'ASMR d'autre part, et une seconde partie qui vous sera présentée par le Professeur Roblin et qui reviendra sur l'efficacité d'OMVOH en vue d'un relèvement du SMR de modéré à important.

Concernant les CCP et le libellé d'ASMR, au regard de la place dans la stratégie thérapeutique qui nous a été octroyée en troisième ligne de traitement et sur laquelle nous ne revenons pas aujourd'hui, et des comparateurs cliniquement pertinents des spécialités actuellement remboursées à cette même ligne de la stratégie thérapeutique, le laboratoire LILLY sollicite un alignement des CCP et un petit ajustement sur le libellé d'ASMR, avec les traitements de troisième ligne.

Sur la slide suivante, nous sollicitons d'une part une modification des CCP, et j'ai bien pris note de l'erreur que vous venez de mentionner. Nous souhaitons qu'ils soient relatifs uniquement aux traitements disponibles en troisième ligne, à savoir le STELARA et les trois JAK-inhibiteurs, soit le retrait de l'anti-TNF et du vedolizumab dans le libellé de CCP.

D'autre part, concernant l'ASMR, nous ne remettons pas en cause le niveau V qui nous a été octroyé. Néanmoins, nous sollicitons la suppression de la mention des CCP au sein du libellé. Nous proposons que l'ASMR soit libellée de la manière suivante : « une ASMR V dans la stratégie thérapeutique ».

Nous en avons terminé avec cette première partie. Je vais donc laisser la parole maintenant au Professeur Roblin qui va revenir sur les objectifs de prise en charge de la RCH, puis qui reviendra également sur l'efficacité d'OMVOH dans le programme LUCENT pour clarifier certains points.

le Pr ROBLIN.- Bonjour à toutes et à tous. Je prends la parole car nous avons inclus de nombreux malades dans les essais LUCENT et actuellement, nous avons encore des patients qui sont dans l'essai LUCENT-3, qui est l'étude en ouvert avec le mirikizumab.

En clair, en 2024, la rectocolite hémorragique reste une maladie grave et chronique associée à un lourd fardeau. En analysant le handicap fonctionnel de nos patients, on a comparé ce lourd fardeau à d'autres handicaps dans des pathologies chroniques comme l'asthme, le diabète, la polyarthrite rhumatoïde. Dans la rectocolite hémorragique, ce handicap est plus important significativement que dans ces autres maladies chroniques.

L'autre élément, c'est que nous avons heureusement maintenant plus de molécules dans la rectocolite hémorragique, mais malgré tout, toutes ces molécules ont un plafond de verre. C'est-à-dire qu'en gros, elles marchent dans 10 % à 25 % des cas environ à 1 an, ce qui montre que nous avons besoin clairement et de manière importante d'avoir de nouvelles molécules et de nouvelles lignes thérapeutiques avec de nouveaux axes dans ces maladies inflammatoires.

Dans ces maladies-là, nous sommes obligés de changer de ligne thérapeutique du fait du phénomène d'échappement chez les patients qui ont répondu de manière initiale, soit par un changement mécanistique de la maladie, soit par un effet immunogène de certaines de nos molécules. C'est-à-dire que pour nous en sortir, nous avons vraiment besoin de diminuer ces patients réfractaires pour éviter des colectomies totales chez nos patients.

L'autre élément, c'est que quand on regarde nos molécules, elles ont des tolérances très hétérogènes en fonction des classes actuellement disponibles.

Nous avons donc un besoin, réellement encore en 2024, d'avoir des traitements bien tolérés et efficaces dans ces maladies.

Les recommandations STRIDE, dont vous avez entendu parler, sont des recommandations internationales qui nous demandent clairement d'avoir des molécules pour nos patients, des patients qui vont répondre de manière symptomatique pendant l'induction afin de diminuer ces patients qui ne répondaient jamais — ce qu'on appelle des non-répondeurs primaires — et d'autre part, à la fin de l'année, d'obtenir une rémission de nos patients ainsi qu'une rémission endoscopique de ces patients. Ce point est important car grâce à ces éléments, cela nous permet de diminuer un impact sur le long terme comme les taux de colectomie et les taux de cancer que l'on peut avoir chez des malades qui ne répondraient pas.

LUCENT-1 est l'essai d'induction avec le mirikizumab, qui est un anti-IL-23 p19. C'est la première étude qui s'est intéressée à cette classe de traitement. Vous voyez que c'est une étude contre placebo chez les malades qui ont répondu à l'induction, c'est ce qu'il faut bien retenir. Ces malades entraient dans l'étude de maintenance qu'on appelle LUCENT-2 qui était une étude de rerandomisation où l'on comparait cette fois-ci le mirikizumab par voie sous-cutanée au placebo, et puis ensuite, chez les malades qui avaient répondu, les malades pouvaient avoir le mirikizumab en ouvert toutes les quatre semaines en sous-cutané dans une étude d'extension long terme que l'on appelle LUCENT 3.

Voilà l'ensemble des critères hiérarchisés les uns après les autres. Vous voyez que c'est une étude importante en termes de résultats. Tous ces critères hiérarchisés ont été validés les uns après les autres avec un critère tout à fait significatif par rapport au placebo à la semaine 12. Le critère de jugement principal était la rémission clinique, mais vous voyez que nous sommes raccord avec les recommandations STRIDE-II, qui nous demandaient de valider la réponse clinique, qui était le critère 3 de jugement en termes de hiérarchisation.

Si tous les critères ont été validés les uns après les autres, on prend le critère d'analyse principal qui est la rémission clinique à la semaine 12, vous voyez que le mirikizumab fait significativement mieux que le placebo, et de manière rapide. La semaine 12, pour nous, c'est rapide. Vous voyez que c'était tout à fait significatif.

Qu'en est-il pour nous en termes de réponse clinique, de ce qu'on demande en pratique clinique ? Vous voyez que quand on analyse tous patients confondus, qu'ils soient bionatifs ou bioréfractaires, le delta est tout à fait significatif de 21 points, ce qui est un résultat important en termes d'efficacité clinique et pertinent pour nous, et quand on regarde aussi le patient en échec de biologique — ce qui va être notre demande et notre possibilité d'utilisation pour la rectocolite hémorragique —, vous voyez que ce delta n'a pas été impacté en termes de réponse clinique par un échec de biologique auparavant, puisque ce delta est de 25 points, ce qui est évidemment tout à fait pertinent, et c'était bien hiérarchisé dans l'étude LUCENT 1.

Ensuite, les malades qui étaient répondeurs rentraient dans l'essai LUCENT 2 avec une rerandomisation. Vous voyez tous les critères qui sont hiérarchisés. Tous ces critères sont significativement favorables, jusqu'au bout de tous les critères que l'on avait annoncés. Est-ce qu'on est raccord avec STRIDE-II ? La réponse est oui. La rémission clinique était l'objectif principal de l'étude LUCENT-2, mais aussi la rémission endoscopique de nos patients. Les résultats étaient donc tout à fait pertinents et importants pour nous.

Voilà les résultats sur deux des principaux critères, le critère principal et la rémission endoscopique que demande STRIDE-II. Vous voyez que nos deltas sont extrêmement favorables et importants, avec 23 points de delta sur la rémission clinique à la semaine 40 et 28 points pour la rémission endoscopique, alors qu'il faut noter, puisque le bras placebo peut vous perturber, que c'était des malades qui étaient en réponse de l'induction et qui étaient rerandomisés, et on sait que les anti-IL-23 p19, dans les études que vous avez dû voir passer, tant dans le psoriasis notamment que dans la maladie de Crohn, ont un effet rémanent. Cela veut dire que ce sont des malades qui ont répondu au départ dans le bras placebo et qui gardent cette réponse de manière relativement durable.

L'autre élément très important pour nous, c'est que cette étude analysait de manière hiérarchisée les besoins impérieux dans la rectocolite hémorragique. Les besoins impérieux sont définis par un besoin soudain et immédiat d'aller à la selle. Est-ce qu'on vise cela ? Oui. Vous voyez que 57 % de nos malades ont ce problème qui est un énorme fardeau pour eux, avec une très bonne corrélation avec le handicap modéré à sévère.

Pour vous donner un exemple, vendredi dernier j'ai vu un jeune couple qui est venu. La jeune femme avait des besoins impérieux. Elle a dû se changer avant de rentrer dans mon bureau. C'est ce qu'ils vivent au quotidien. Ce sont des gens qui ont besoin de se garnir pour réellement faire leurs courses ou aller quelque part, et ils vont peu à peu s'enfermer hélas, parfois chez eux, à cause de ces besoins impérieux majeurs. C'est reconnu par nos sociétés savantes de l'analyser. Vous voyez que le GETAID, dans sa définition de sa rémission clinique, dit « il faut analyser et on doit faire disparaître cette urgence défécatoire qu'ont les patients », et la FDA dit « on encourage fortement les études où l'on va étudier ce phénomène ». Là, c'est l'une des premières études qui analysent et hiérarchisent ces besoins impérieux.

Qu'en est-il en termes de résultats ? Tout d'abord, ils ont utilisé une échelle numérique validée qui est le score U-NRS, et avec des définitions claires. L'amélioration des besoins impérieux est cliniquement pertinente lorsque l'échelle a baissé de 3 points entre la randomisation et le moment où on analyse, et la rémission est définie par un score U-NRS inférieur ou égal à 1, donc ce critère était hiérarchisé, avec des définitions claires.

Voici les résultats dans LUCENT-2. C'est toujours pareil, il s'agissait de patients ayant répondu à l'induction, qui avaient pourtant déjà amélioré leurs besoins impérieux. Vous voyez après randomisation que ce critère s'est amélioré de manière significative, pertinente et importante dans le bras mirikizumab à la semaine 40 par rapport au bras placebo. Vous pouvez vous dire « oui, mais le bras placebo fait -2,74 ». Ce n'est pas pertinent en termes cliniques, d'une part, et d'autre part, je rappelle que c'était des patients qui avaient amélioré leurs besoins impérieux à la semaine 12.

L'autre élément, c'est quand on regarde la proportion de patients qui sont mis en rémission de ces besoins impérieux, ce que demande le GETAID en 2022. Vous voyez que 43 % des malades étaient mis en rémission de ces besoins impérieux contre 25 % dans le bras qui avait répondu et qui finalement avait arrêté le mirikizumab par rapport au placebo.

Il y a une étude qui vient de sortir, qui a analysé quels étaient les critères qui impactaient plus la qualité de vie de nos patients, que l'on a vue être extrêmement impactée. Il n'y a que deux facteurs qui jouent profondément. C'est d'une part le saignement et d'autre part les besoins impérieux. Par contre, le nombre de selles, qui fait partie de nos scores d'activité et qui a été analysé là, ne joue quasiment pas sur la qualité de vie de nos patients, donc je pense que les prochaines études devront prendre ces besoins impérieux qui sont majeurs et impactants chez nos patients.

Pour conclure, clairement, le rapport efficacité sur effets indésirables est, pour moi, clinicien, important. Clairement, à l'induction, en prenant les critères STRIDE, on valide que la réponse clinique est nette dès la semaine 12, très significative. D'autre part, elle est significative et n'est pas impactée par l'utilisation préalable de biologiques ou de l'échec de biologiques.

Le deuxième point, c'est en entretien. Nous avons des résultats en termes de rémission clinique et rémission endoscopique qui sont tout à fait significatifs et importants à la fin de la période d'entretien et quand on regarde cette analyse que sont les besoins impérieux, souvent peu testés auparavant dans les études plus anciennes, il y a un impact cliniquement pertinent sur l'amélioration de ces besoins impérieux allant jusqu'à la rémission dans plus de 40 % des cas.

Enfin, vous avez une bonne tolérance, ce qui fait qu'au regard de ces résultats, c'est vrai que nous, cliniciens qui en plus avons eu le mirikizumab, nous trouvons que la molécule est importante et pertinente pour nos patients. Je vous remercie.

Mme AMAR.- Merci, Professeur Roblin. Pour conclure, et au regard de l'ensemble des éléments disponibles pour cette spécialité, nous sollicitons un SMR important.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis désolé, Madame, mais le temps des quinze minutes est terminé. Nous allons donc nous arrêter là. Nous avons bien compris votre requête et nous allons d'emblée embrayer sur les questions de la CT. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Étienne Lengliné ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Merci beaucoup pour votre présentation. J'avais une question qui est une question qu'on se pose assez régulièrement dans les essais pour les MICI. Vous avez dit que vous aviez inclus des patients dans les études LUCENT. En fait, je n'arrive

pas à comprendre comment vous faites pour proposer des études contre placebo alors qu'éventuellement il y a des traitements actifs possibles chez des patients qui sont en poussée ou avec une rectocolite hémorragique mal contrôlée, avec donc un risque qu'ils se retrouvent quand même pendant 12 semaines sous placebo, alors que possiblement il y a des comparateurs actifs.

C'est vrai que l'on comprend qu'il y a besoin de faire une démonstration éventuellement à la demande des agences d'enregistrement contre placebo, mais pour nous, il est extrêmement compliqué d'avoir une accumulation d'études contre placebo avec des traitements dont on n'arrive plus à identifier leur place les uns par rapport aux autres dans la stratégie de m'interroge. Même vis-à-vis des malades qui sont inclus, comment est-il possible de les convaincre de risquer de prendre un placebo alors qu'ils sont en poussée ?

M. le Pr ROBLIN.- C'est une bonne question, évidemment. C'est une question très importante. Tout d'abord, évidemment, tout est expliqué, les patients le savent et sont au courant du bras placebo, du pourcentage de gens qui sont sous placebo. Le premier point, c'est qu'on a besoin de savoir si un anti-IL-23 p19 est efficace dans une rectocolite hémorragique. C'est-à-dire qu'on n'en avait pas d'idée et il fallait commencer. C'est la première étude sur ce point. Il fallait le démontrer.

Le deuxième point qui nous intéressait, c'est qu'on a inclus beaucoup de malades qui étaient en échec de biologiques, si vous voulez, donc ce sont des malades qui ont eu un anti-TNF ou deux anti-TNF de manière préalable, qui ont pu avoir une anti-intégrine, et ils sont dans un échec de déjà trois lignes de traitement, entre guillemets. En dehors de l'ustékinumab qu'ils n'avaient pas, c'était la seule molécule qu'il leur restait.

Ils sont preneurs, en disant « écoutez, j'ai déjà eu des échecs, je suis prêt à entrer dans cet essai thérapeutique parce que je pense que cela peut aider la société et cela peut m'aider à avoir la molécule », donc ils sont intéressés par ce sujet.

Vous voyez que dans un deuxième temps cela nous permet, parce que c'était stratifié, d'avoir un nombre de malades qui étaient en échec de biologiques dans les deux bras. Finalement, on montre que chez ces malades qui étaient en échec de biologiques, ce qui représentait un patient sur deux, ce côté « biologiques en échec » n'impactait pas la réponse clinique de nos patients.

Nous avons souvent cela, et les patients sont jeunes et se sont dit « oui, je suis prêt à tester ces nouvelles voies de signalisation ».

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Hugues Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai une question. En effet, il y a des différences significatives contre placebo. On ne peut que regretter bien sûr qu'il n'y ait pas de comparaison au comparateur pertinent, mais comme vous l'avez fait remarquer, la comparaison contre le placebo permet au moins de juger de l'efficacité intrinsèque de la molécule. On voit, par exemple, sur le critère d'évaluation principal notamment, que par rapport au placebo, il faut traiter dix patients pour avoir une réponse. Est-ce que cet effet vous paraît avoir une quantité d'effet importante ?

La deuxième question, c'est que dans la sous-population qui représente à peu près 40 % des « bio-failed », donc un peu moins de la moitié, et qui est la population à laquelle va s'adresser le médicament, le bénéfice est encore moins important par rapport au placebo même si on ne peut pas faire de statistiques. Quant au critère que vous avez évalué concernant les « bio-failed » sur les rémissions complètes qui est le sixième critère secondaire, on ne le retrouve pas dans le CSR à la même place. On pourra en discuter, ce n'est pas le propos, mais je voulais un commentaire de votre part sur la quantité d'effet.

Je termine rapidement, mais vous avez parlé du fait que le range habituel était entre 10 % et 25 % de bénéfice à 1 an. Là, pour faire très simple, on est à 25 % de réponse et 25 % de maintien de la réponse à 1 an, donc plutôt proche des 10 % que des 25 %. Quel est votre commentaire ?

M. le Pr ROBLIN. - Si vous voulez, quand on reprend toutes les études et c'est notre problématique dans la rectocolite hémorragique –, globalement, les résultats sont relativement stables, quelle que soit la voie de signalisation qu'on veut bloquer. C'est-à-dire qu'à part les JAK inhibiteurs qui sont peut-être plus efficaces mais qui ont un risque qui n'est pas le même, quand vous prenez le rapport bénéfice/risque, il est globalement stable.

Si vous prenez certaines études sur les anti-IL-12/IL-23 que nous avons, ce sont exactement les mêmes résultats. C'est-à-dire que globalement, en termes de réponse clinique, on a un delta qui depuis la nuit des temps est en gros de 10 %. On les avait avec les anti-TNF dans la rectocolite hémorragique, on les avait avec les anti-intégrines, et on les a encore avec ces molécules qui sont les anti-IL-23 p19, donc – et c'est ce que nous souhaitons le plus – plus on a de cartes, et plus on aura de possibilités d'avoir enfin une réponse ou une rémission clinique dans le temps.

Quand on voit les résultats, et quand vous regardez la définition des gens qui sont réfractaires, c'est-à-dire pour lesquels il n'y a plus de ligne qu'une chirurgie, cette diminution est liée à nos nouvelles classes de traitement plus qu'à une classe qui va faire mieux que les autres, et ainsi, on diminue les taux de colectomie pour finalement une indication de forme réfractaire.

C'est plutôt comme ça qu'il faut le voir.

M. GHESTEM. - Après, si je peux ajouter un élément par rapport à la rémission à 1 an, sur la rémission à 1 an, on a 49,9 % des patients qui sont en rémission. Ce sont des patients qui sont répondeurs à la fin de l'induction. Il y avait 63 % des patients qui étaient répondeurs à la fin de l'induction. C'est vraiment fait à la louche, mais on serait aux alentours de 30 % d'efficacité à 1 an, finalement, pour répondre à votre question.

Mme AMAR. - De mon côté, je me permets un ajout concernant votre commentaire, Monsieur Blondon, sur la hiérarchisation du critère sur la réponse clinique qui effectivement dans le CSR apparaît plus bas, je vous l'accorde. C'est une question de forme. Le laboratoire a choisi de présenter ce critère plus bas dans la présentation des résultats. Néanmoins, dans le protocole et dans le plan d'analyse statistique, nous vous confirmons que ce critère est parfaitement hiérarchisé.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci. Serge Kouzan ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Bonsoir. Je voulais demander à Monsieur Roblin comment il positionne la taille de l'effet de ce médicament par rapport à celle de l'ustékinumab.

M. le Pr ROBLIN.- Quand on reprend le New England publié il n'y a pas si longtemps que cela, en 2019, globalement les résultats sont à peu près identiques. On n'a pas les mêmes malades, ce n'est jamais facile de comparer des études différentes, on n'est d'ailleurs pas au même moment puisque c'est à S8 pour l'ustékinumab et à S12 pour le mirikizumab, du fait de protocoles d'induction qui ne sont pas les mêmes, mais globalement, les résultats sont extrêmement ressemblants ou comparables montrant bien, pour les deux molécules, des effets importants.

On est content d'avoir l'ustékinumab comme on sera content d'avoir le mirikizumab. Ce sont deux molécules très sûres en termes d'effets indésirables, ce qui pour nos patients est évidemment tout à fait rassurant. Nous n'en avons pas une mieux que l'autre, mais je pense qu'elles ne sont pas comparables pour les malades et elles nous apporteront l'une comme l'autre une efficacité similaire.

M. GHESTEM.- Je peux peut-être juste ajouter un élément, avec toutes les pincettes qu'il faut prendre avec cette interprétation. Nous avons versé dans le dossier une méta-analyse avec beaucoup d'hétérogénéité. Nous l'avons bien mentionnée et cela avait été souligné lors de la première CT au mois de janvier. Si du coup on cherche tout de même à faire des comparaisons par rapport à ustékinumab, sur la population « bio-failed » à 1 an, mirikizumab montrait une supériorité par rapport à STELARA sur la cicatrisation de la muqueuse, avec toutes les pincettes qu'il faut prendre sur cette méta-analyse.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien merci. Je pense qu'il n'y a plus d'autres questions. Je vous remercie beaucoup pour votre présentation et pour vos réponses à nos questions. Bonne fin de journée.

(M. le Pr Xavier Roblin, Mme Anaïs Amar, M. Vincent Ghestem, Mme Julie Hautin et Mme Elena Perrin quittent la séance.)

Un chef de projet pour la HAS.- Je voudrais apporter quelques précisions par rapport à la présentation qui a été faite. Je vais repartager mon écran et commencer par les diapositives du laboratoire. Je reprends les diapositives du laboratoire, et en particulier celle-ci concernant l'étude d'induction LUCENT-1, avec donc la volonté d'éviter des faux positifs. Il y a une séquence qui est bien gérée pour les différents critères évalués, en notant que le critère principal est bien la rémission clinique.

On peut noter que ce n'est pas la rémission clinique, c'est la réponse clinique chez les patients qui sont « bio-failed », donc les patients qui n'ont pas encore reçu d'autre traitement que le traitement conventionnel. C'est un critère qui est beaucoup moins exigeant et c'est un point qu'il faut souligner.

La seconde remarque, c'est que je voulais rappeler que concernant les besoins impérieux, nous avons souligné dans l'avis qu'il y avait eu un effort réalisé par le laboratoire pour

investiguer l'effet du médicament sur ce critère, qui est effectivement un critère d'intérêt pour les patients, c'est indiscutable.

Vous avez vu que l'échelle va de 1 à 10, elle a été présentée rapidement. Par contre, la quantité d'effet n'était pas forcément très enthousiasmante. L'expert a présenté le résultat pour la période d'entretien avec une estimation ponctuelle à 1,06, à la limite de ce qui est considéré comme cliniquement pertinent, mais si on regarde l'estimation la plus vraisemblable en regardant l'intervalle de confiance, il variait de -1,51 à -0,61, donc on ne peut pas exclure que l'on soit à la limite de la pertinence clinique telle que la définissaient les experts. C'est la deuxième remarque.

Enfin, je voulais vous rappeler les résultats dont on dispose sur le critère d'intérêt clinique qui est bien la rémission clinique. Je vais maintenant reprendre l'avis que nous avons rendu, où vous avez ici la présentation des résultats sur le critère principal de jugement. La rémission clinique est bien plus pertinente que la réponse clinique pour l'étude d'induction. Vous voyez là le résultat dans la population globale, c'est-à-dire celle qui mélange des patients naïfs et non naïfs de tout traitement biologique. C'est important de le souligner parce que vous savez bien que quand on mélange ces populations, on surestime l'effet. Il est plus difficile de traiter les patients qui sont en échec à un traitement conventionnel biologique que pas.

L'estimation ponctuelle a été rappelée par l'expert, donc les fameux 11,1 points avec d'ailleurs un intervalle de confiance à 3,2 si on est pessimiste. Cela avait d'ailleurs été qualifié dans l'EPAR, donc le rapport public d'évaluation européen, avec une taille d'effet qu'ils avaient considérée comme « relatively small », donc pas enthousiasmante.

Si on regarde maintenant dans le sous-groupe de patients « bio-failed », donc les patients en échec au traitement biologique — et je vous rappelle que c'est la population pour laquelle le laboratoire demande la prise en charge —, à la semaine 12, la différence est de 6,7 %, avec un petit p qui avait été estimé et qui ne permet pas de conclure clairement à une efficacité. Enfin, si on regarde les effectifs qu'il y avait dans ces groupes, pour les patients « bio-failed », il y avait 55 patients qui recevaient le traitement qu'on évalue et 10 qui recevaient un placebo.

Bref, c'est quand même assez fragile. Il faut penser que toute la lecture des résultats par la suite dans la population « bio-failed » qui est la population d'intérêt est très, très fragile.

Enfin, je termine en passant en revue rapidement les critères qui avaient justifié jusqu'à présent le SMR modéré. Dans les critères du SMR, il y a la gravité. Il n'y a pas de discussion. Il y a le caractère symptomatique ou pas. Ce n'est pas rédhibitoire, c'est très intéressant d'être symptomatique, mais comme l'a rappelé l'expert, il n'y a pas d'effet établi sur les complications, le recours à la chirurgie, la qualité de vie, avec un faible niveau de preuve. Tout est exploratoire et il y a une discussion sur la pertinence clinique sur les besoins impérieux.

Concernant la place dans la stratégie thérapeutique, il y a de multiples alternatives à ce traitement, je les ai listées ici. Il y a trois anti-TNF. En vert, c'est plutôt celui qui a la préférence aujourd'hui en deuxième ligne. Il y a le védolizumab, ENTYVIO. Ensuite, en troisième ligne, quand on a optimisé ces traitements, puisqu'on peut changer d'anti-TNF, on peut utiliser le védolizumab si on ne l'avait pas encore utilisé. Ensuite, j'avais oublié de citer l'ustékinumab,

STELARA, dont l'expert a parlé, qui est d'ailleurs un anti-IL-12/23, pas très différent du produit que nous voyons.

Le laboratoire souhaite que nous ajoutions les inhibiteurs de Janus Kinase. Cela se discute, puisque je vous rappelle qu'il faudra préciser « chez les patients qui n'ont pas de facteur de risque », puisqu'après la réévaluation par le PRAC, on les utilise après tous les autres.

Finalement, le problème qu'on a avec les résultats qui nous sont présentés, c'est qu'il est difficile de déterminer l'intérêt thérapeutique du médicament. Est-ce qu'il fait mieux ou moins bien que les CCP ? On ne peut pas le dire en deuxième ligne, on ne sait pas si c'est non inférieur à un anti-TNF ou au védolizumab. C'est pour ça qu'on a mis un SMR insuffisant.

D'ailleurs, le laboratoire ne le conteste pas, mais c'est en réalité également le cas par rapport aux médicaments de troisième ligne, puisqu'en fait nous n'avons pas de comparaison ni à l'ustékinumab, ni à un anti-JAK. À ce propos, d'ailleurs, dans l'étude et dans les critères d'inclusion, ils avaient prévu que les patients pouvaient recevoir l'un des anti-JAK, le tofacitinib (XELJANZ). Ils avaient revendiqué dans leur indication que ce traitement apparaisse. Cela a été refusé par l'agence européenne.

Il y a un autre point concernant la comparaison indirecte qui a été évoquée par le laboratoire. Je vous rappelle qu'il n'y avait pas de différence entre les produits, et Sylvie Chevreton avait souligné le fait que l'on ne pouvait pas conclure pour autant à la non-infériorité. Il n'y avait pas de marge de non-infériorité.

En fait, on ne peut pas positionner le produit par rapport à tous ses comparateurs.

Concernant le profil de tolérance, il est plutôt bon. Il n'y a pas vraiment de signaux dans les études disponibles. Pour autant, au long cours et versus les alternatives, on ne sait pas. Je vous rappelle que nous avons revu les anti-JAK et que finalement, c'est une étude contrôlée randomisée demandée par l'agence européenne d'anti-TNF versus un des anti-JAK (le tofacitinib), avec les conclusions que vous savez et des résultats qui ne sont pas enthousiasmants.

Au total, l'intérêt du médicament n'est pas réellement établi, ni en deuxième ligne ni même en troisième ligne. C'est un critère du SMR. Son mécanisme d'action ne constitue pas un avantage en soi pour le distinguer de l'ustékinumab, pour lequel d'ailleurs nous avons plus de recul, en sachant que son mécanisme d'action est proche. C'est également un anti-interleukine 23. C'est un anti-interleukine 12 et 23, donc il est moins spécifique. La taille d'effet contre placebo est moindre chez les patients « bio-failed » que chez les patients naïfs, je vous ai montré les résultats. Nous n'avons pas d'effet établi sur les complications après 52 semaines de traitement, ce qui est court pour le voir, c'est vrai. Sur la qualité de vie, c'est fragile.

Tous ces critères correspondent aux critères du SMR, si bien que cela justifiait le SMR modéré qui avait été rendu par la commission.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Patrick. J'accélère un peu parce qu'il faut que nous reparlions du dossier ALTUVOCT après. Je compte sur le fait que vous restiez un peu après la discussion et après la question rapide de Serge.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais redemander une chose à Hugues, puisqu'entre temps j'ai relu l'évaluation de Monsieur Bigard. Qu'est-ce qui différencie ce médicament de l'ustékinumab qui, lui, a un SMR important ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est le fait que ce soit un nouvel entrant, déjà, donc on attendrait qu'il se compare aux autres molécules, aux comparateurs pertinents. La deuxième chose, c'est quand même la quantité d'effet qui nous interpelle, même si celle de l'ustékinumab, effectivement, n'est pas formidable.

Il y a un moment où il faut se poser des questions sur la quantité d'effet. On voit des médicaments — je ne les citerai pas — dont la quantité d'effet par rapport au placebo est de +25 % de différence sur des critères de rémission clinique à 12 semaines.

Là, on est à 6 % dans la population d'intérêt, donc il y a un moment où même s'il n'y a pas de comparaison directe - puisque l'un des arguments pour ne pas faire de comparaison directe est de dire qu'il faut évaluer l'efficacité intrinsèque par rapport au placebo - quand l'efficacité intrinsèque sur un critère d'évaluation principal est de +6 %, je pense que c'est questionnant. C'est un peu là-dessus que je pense que les débats ont tourné.

Quant au critère dont a parlé l'expert invité concernant les impériosités, qui sont effectivement un problème majeur en termes de qualité de vie dans cette pathologie, il est vrai que la différence là encore par rapport au placebo est faible, puisqu'on trouve dans cette étude une réponse importante au placebo, et la pertinence clinique est très interrogeable.

Pourquoi y a-t-il une grosse réponse au placebo ? Ce n'est pas lié au fait que la rectocolite est sensible à l'effet placebo. C'est lié au fait que ce sont des maladies qui évoluent par poussées avec des rémissions spontanées, ce qui rend l'évaluation aussi difficile et différente d'une étude à l'autre. Pour moi, la quantité d'effet est quand même très, très faible.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, nous sommes d'accord. Je propose que nous votions sur le maintien ou non. Pour gagner du temps, si vous n'êtes pas pour le maintien, je vous invite à donner d'emblée le SMR et l'ASMR que vous proposez.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 16 votants. Il y a 16 voix pour le maintien de l'avis.