



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 février 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.

Examen — Extension d'indication — BIMZELX 160 mg (Rhumatisme psoriasique) (bimékizumab) — UCB PHARMA SA (CT-20359)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Monsieur Diebolt est-il là ? Je ne le vois pas dans la salle d'attente ? Nous allons cheminer dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, pendant quelques étapes.

Un cheffe de projet pour la HAS.- Peut-être que je peux vous introduire rapidement les sujets cet après-midi en préambule. Vous allez évaluer tout de même quatre dossiers en rhumatologie. On a décidé de commencer par quatre dossiers qui correspondent à deux traitements différents, un qui correspond à des extensions d'indication et les autres qui sont des réévaluations. On a décidé de fonctionner par aire thérapeutique. On va commencer par le rhumatisme psoriasique, comme l'a dit Michel, ensuite, on enchaînera par les spondylarthrites axiales. Cela concerne les dossiers BIMZELX qui sont les extensions d'indication et COSENTYX qui sont les réévaluations.

Pour plus de simplicité, on a demandé à l'expert s'il était dans la capacité de se déconnecter à chaque fois pour qu'il n'y ait pas trop de confusion dans les données et qu'on puisse faire les votes les uns après les autres.

(Docteur Vincent Diebolt rejoint la séance)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour Monsieur Diebolt, je vous remercie d'avoir accepté de nous aider à évaluer les médicaments dans le rhumatisme psoriasique et dans la spondylarthrite ankylosante. Je vous remercie également d'avoir accepté de bien vouloir vous déconnecter entre chacun de nos votes concernant ces diverses évaluations. Nous allons commencer par BIMZELX dans le rhumatisme psoriasique. C'est une extension de l'indication. Le dossier va être présenté par notre chef de projet, puis nous aurons votre évaluation et l'évaluation méthodologique du professeur Sylvie Chevreton. On peut y aller, c'est à la chef de projet.

Une chef de projet pour la HAS.- Re-bonjour à tous. Effectivement, vous allez évaluer l'extension d'indication de BIMZELX, qui est le bimékizumab, qui est une anti-interleukine 17A et Fc qui s'administre par voie sous-cutanée toutes les quatre semaines, pour une inscription en ville et à l'hôpital, dans l'indication du rhumatisme psoriasique. L'indication précise de l'AMM : BIMZELX, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate ou ayant été intolérant à un ou plusieurs traitements de fond, à savoir un DMARD.

Pour ce dossier, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR V dans la stratégie thérapeutique, et pas d'ISP.

Pour vous rappeler brièvement la stratégie thérapeutique du rhumatisme psoriasique, je vous ai mis ici les recommandations de la Société française de rhumatologie de 2022 sur les spondylarthropathies. La stratégie thérapeutique diffère en fonction de l'atteinte principale.

Pour le rhumatisme psoriasique, on va principalement s'intéresser à l'atteinte périphérique et à ce que vous voyez en orange sur l'écran.

Pour les atteintes périphériques concernant les thérapies médicamenteuses, on donne tout d'abord un AINS, avec plus ou moins des infiltrations locales. Ensuite, en cas d'échec d'AINS à dose maximale tolérée, on va passer au traitement par csDMARDs, les traitements conventionnels avec notamment le méthotrexate qui est le plus donné. Ensuite, en cas d'échec de ce csDMARDs, on va envisager de passer à des traitements dits de thérapies ciblées avec plusieurs familles de traitement. Il y a les anti-TNF qui sont au nombre de cinq dans cette pathologie. Il y a déjà des anti-interleukines avec les anti-interleukines 17, il y en a déjà deux qui sont disponibles, des anti-interleukines 17A. Il y a également une anti-interleukine 12-23, deux anti-interleukines 23 et deux anti-JAK que vous connaissez bien.

Je vous rappelle que tous ces traitements ont une AMM superposable. Cependant, dans les avis précédents de la CT, on a recommandé de privilégier en première intention les anti-TNF, étant donné notamment le recul plus important de ces traitements et de l'absence de supériorité démontrée des autres traitements par rapport à ceux-ci.

Il existe des exceptions sur le fait de privilégier les anti-TNF, notamment lorsqu'il y a une affection cutanée, où pour le coup les anti-interleukines 17 peuvent être privilégiées, car elles semblent avoir une meilleure action cutanée.

Ce que je voudrais aussi vous redire, c'est que malgré tout cet attirail thérapeutique qu'on a et qui paraît conséquent, dans cette pathologie, il y a beaucoup de phénomènes d'échappement thérapeutique et de réponse insuffisante à ces traitements. Le besoin dans cette pathologie reste insuffisamment couvert.

Ensuite, concernant les données de ce dossier, pour le rhumatisme psoriasique, le laboratoire a fourni deux études : une qui était spécifiquement chez les patients naïfs d'anti-TNF et l'autre qui était spécifiquement chez les patients en échec d'anti-TNF. Ce sont des études de phase III qui sont randomisées en double aveugle versus placebo, à savoir que dans l'étude BE OPTIMAL chez les patients naïfs d'anti-TNF, il y avait un bras adalimumab qui était inclus, mais aucune comparaison n'a été faite vis-à-vis de ce bras, donc on ne peut prendre aucune donnée vis-à-vis de ce bras.

En termes de résultats, pour les patients naïfs d'anti-TNF, dans l'étude BE OPTIMAL, le critère principal était la réponse clinique avec l'utilisation de l'ACR50. L'ACR50 est un critère qui est tout de même bien validé, cliniquement pertinent et qui correspond à une amélioration de 50 % de plusieurs sous-critères, dont le nombre d'articulations douloureuses, gonflées, l'activité de la maladie, la douleur, la capacité fonctionnelle et l'inflammation.

À noter qu'il s'agit d'un critère qui est plus stringent que celui qui a été utilisé par beaucoup d'autres traitements, qui était l'ACR20 et qui correspondait seulement à 20 % d'amélioration de ces critères. Il y a eu un résultat significatif sur l'ACR50.

Ensuite, dans les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha, on a aussi des données sur la capacité fonctionnelle, l'atteinte cutanée, la composante physique de la qualité de vie et sur l'efficacité structurale.

Pour l'étude BE COMPLETE, c'est sensiblement la même chose, à l'exception qu'on n'a pas cette efficacité structurale. Une analyse qui a été faite sur les données *poolées* pour regarder la résolution des enthésites et la résolution des dactylites qui a été positive. En termes de tolérance, les effets indésirables les plus fréquents sont des effets indésirables bien connus pour cette classe de médicaments, c'est principalement des infections respiratoires.

Ce que je voulais vous dire sur ces essais, c'est que sans grand mystère, et vous commencez à avoir malheureusement l'habitude dans ces pathologies, c'est que la principale limite de ces études réside dans l'absence de comparaison versus comparateur actif. Mais qu'il n'y a pas forcément eu de développement concomitant. Celle-ci était faisable, notamment versus anti-TNF, que ce soit pour les patients naïfs d'anti-TNF ou pour les patients en échec d'au moins un anti-TNF, aussi versus un autre anti-TNF, ou une anti-interleukine ou un anti-JAK. Pour rattraper cette absence, le laboratoire a fourni deux études de comparaison indirectes, une méta-analyse en réseau et une MAIC. Je laisserai Sylvie vous en parler plus après.

Pour ce dossier, comme l'a dit Michel, on a fait appel au Docteur Diebolt et également à Sylvie Chevret pour les méta-analyses. Je laisse peut-être la parole au Docteur Diebolt.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - A vous la parole Docteur Diebolt, on vous écoute.

M. le Dr DIEBOLT. - Je crois que c'est bien résumé ce qui vient d'être dit. La première chose, c'est que c'est un peu une nébuluse, les spondylarthrites, puisqu'il y a des phénotypes de maladies qui sont très différents les uns des autres. Mais en gros, il faut tout de même dire, on reprend les atteintes axiales et les atteintes périphériques. Le rhumatisme psoriasique, c'est essentiellement une atteinte périphérique et dans 10 % des cas, il y a une atteinte axiale. Là, on prend le rhumatisme psoriasique.

Il y a tout de même eu un comparatif avec l'adalimumab. Dans l'étude BE OPTIMAL, on voit que le taux de réponse ACR50 c'était 44 % pour le Bizet, 10 % pour le placebo et 46 % pour l'adalimumab. Mais il n'y a pas eu d'étude statistique, la comparaison bimékizumab à placebo n'a pas été faite. Le fait d'introduire l'adalimumab dans cette étude BE OPTIMAL, c'est un bras comparateur actif, mais il n'y a pas eu d'analyse statistique poussée.

On peut en conclure que ce médicament a une activité, qu'il a une place qui est à mon avis en troisième position, la première position étant les traitements locaux, AINS, contrôle du tabac et contrôle de l'obésité parce que ce sont des facteurs d'aggravation. Il a une place en troisième position, après les anti-TNF, parce que les anti-TNF sont les plus anciens. Ils ont montré une efficacité structurale sur l'évolution des lésions graves du rhumatisme psoriasique, et on a du recul. En plus, d'un point de vue coût, c'est aussi les moins chers puisqu'il y a les biosimilaires qui peuvent être prescrits et qui diminuent le coût.

Il n'y a pas eu effectivement d'étude qui montre la supériorité. Il y a peut-être une niche, ce sont les patients qui ont un psoriasis grave, et là, il semblerait que l'efficacité... Il y a eu une

comparaison bimékizumab contre anti-TNF et je crois que là, il y avait une efficacité cutanée qui était supérieure sous bimékizumab par rapport à un comparateur actif qui était l'adalimumab, l'ustékinumab et le sécukinumab. Mais c'était un essai à visée dermatologique. Peut-être dans une sous-population comme ça, mais c'est encore à voir. En tant que rhumatologues, on traite le rhumatisme psoriasique.

Je suis à votre disposition. Je dois conclure sur la demande du laboratoire ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Non, on va demander à Sylvie Chevret de nous donner son évaluation.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - La première chose que je voulais revoir avec vous, même si ce n'est pas sur les diapositives, c'est le fait de pourquoi on dispose dans ces pathologies, cela m'a fait penser au MICI, de toutes ces comparaisons indirectes, alors qu'on pourrait avoir des comparaisons directes.

Je suis très étonnée. Vous voyez le schéma, j'en ai représenté deux pour les naïfs et les exposés. Il y en a une qui représente 21 traitements différents dans 33 études pour 12 556 patients chez les naïfs. Pour les exposés, on n'en a que 9 300 à peu près, 16 traitements, 18 études. Vous voyez que dans l'immense majorité des cas, le comparateur commun, c'est le placebo. Par rapport à ce qu'on disait ce matin sur la participation à des essais, je dois avouer que cette interrogation éthique de la participation des malades en très grand nombre, si on n'est pas dans des pathologies rares, dans des essais où une partie non négligeable va recevoir un placebo, alors qu'on a de l'information sur l'efficacité de médicaments existants et qui ne sont pas en développement concomitant, m'intéresse à la fois sur les avis portés par les agences et les comités d'éthique. Je ne sais pas si vous voulez commenter. Je ne comprends pas cette immensité d'essais contre placebo qui continuent actuellement.

La deuxième chose, c'est que ces données de comparaison indirecte sont des données que je vais trouver très limitées. Pourquoi ? Parce qu'il y a une multiplicité de tout. Cela se voit sur le dessin : il y a une multiplicité des traitements alors que d'abord le réseau est très mal représenté. Je vous ai mis en exemple dans mon rapport une autre méta-analyse qui a été faite il y a plusieurs années par l'équipe de Philippe Ravaud.

Le réseau n'est informatif parce que les ronds sont représentés de manière proportionnelle au nombre de malades qui sont dans l'essai, dans la comparaison, qui ont évalué un traitement donné. La largeur des traits qui relie, c'est peut-être la seule chose qui soit à peu près faite, mais pratiquement toutes les comparaisons sont basées sur un seul essai. C'est la première limite des méta-analyses en réseau : vous n'avez d'information que sur un essai pour chaque traitement. Vous imaginez, je pense, assez simplement, de manière intuitive, que cela va être fragile comme comparaison.

La deuxième chose, c'est qu'il y a des critères de jugement qui sont extrêmement nombreux. On a l'ACR20, 50, 70, on a la diminution du score de PASI de 50, 70, 90, 100 % ; le score d'activité minimal, etc. Je vous fais grâce de la suite. Ils sont évalués à des instants différents. Je ne sais pas ce que m'en dira l'expert. On nous dit à 16, mais cela peut être S12, cela peut

être S14, cela peut même être S24. *In fine*, on a tout de même des sources d'hétérogénéité énormes.

D'ailleurs, Monsieur Diebolt vient de nous le dire, que les phénotypes de cette maladie sont extrêmement différents. Pourtant, toutes ces méta-analyses font l'hypothèse première qu'il n'y a pas d'hétérogénéité et que tout malade aurait pu être inclus dans n'importe lequel de ces essais. Honnêtement, je me permets d'exprimer un doute sur ces comparaisons et donc sur le résultat, sans parler de la multiplicité des analyses qui sont faites, puisque j'ai compté plus de 200 réseaux qui sont analysés.

On a aussi une MAIC. Non, on a des MAIC, des comparaisons indirectes ajustées par appareillement. Là, c'est un peu mieux, je trouve, puisqu'on vise tout de même à essayer de prendre en compte les différences qui existent entre ces populations.

On a utilisé les données de l'essai BE OPTIMAL chez les naïfs et l'essai BE COMPLETE chez les exposés. À chaque fois, on va avoir plein de MAIC parce qu'il y a quatre comparateurs possibles que j'ai listés à gauche. La première limite que je vois et qui n'est jamais explicitée, la justification, c'est pourquoi on fait des MAIC non ancrées alors qu'elles sont de moins bons niveaux de preuve qu'une MAIC ancrée ? Ici, elles sont toutes ancrées possiblement puisque tous ces essais sont contre-placebo. Je ne comprends pas pourquoi on nous présente des données de MAIC non ancrées, alors qu'elles sont plus gourmandes en hypothèse, notamment sur les modificateurs d'effets et les facteurs pronostiques. Ils doivent être considérés à chaque fois, inclus dans le modèle de ces variables auxquelles on rend les groupes comparables.

On retrouve les mêmes limites que précédemment. Ce sont les populations multiples, les critères de jugement multiples et à chaque fois, on a fait une comparaison. Si ce n'est que les facteurs de confusion ou les modificateurs d'effets sont cherchés une fois pour toutes. C'était une question que j'avais pour l'expert. Ça a-t-il un sens de penser que les facteurs qui jouent sur l'ACR sont les mêmes que ceux qui jouent sur le score d'activité minimale, ou sur le PASI ? Puisque pour eux, tout est interchangeable en termes de facteurs de confusion possibles.

Je dois avouer que je trouve le niveau de preuve de toutes ces analyses multiples peu convaincant. Vous l'avez compris.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci, Sylvie. Pouvez-vous éventuellement commenter l'utilisation du placebo d'une part, ensuite les divers éléments que soulève le Professeur Chevret, éventuellement, Monsieur Diebolt, s'il vous plaît ?

M. le Dr DIEBOLT. - Le placebo, parce qu'ils sont sûrs de montrer qu'il y a une activité de ces anti-IL-17. Le BIMZELX pose un problème théorique, puisqu'il agit sur deux interleukines 17 différentes, la A et la F. Il y a tout de même une inconnue de savoir si c'est mieux ou pas mieux. Quel est l'effet ? On a dit qu'il y avait des maladies inflammatoires chroniques des intestins. On sait que les IL-17, il y a tout de même des warnings et des surveillances sur l'existence de poussées inflammatoires digestives sous IL-17 A. Peut-être que sur les F, il y en a qui disent que ça va. Tout ça, ça reste théorique, mais c'est sûr qu'il faut une surveillance. C'est aussi une des raisons, quand on dit qu'on a du recul avec les anti-TNF, c'est parce qu'on sait qu'il y a des

anti-TNF, comme ENBREL, qui sont contre-indiquées en cas de Crohn, et que l'adalimumab, par exemple, a une indication. Là, on ne sait pas avec BIMZELX.

Deuxièmement, on a tout de même une idée qu'un phénotype différent ne va pas répondre forcément de la même façon à une pathologie. On ne peut pas tout mettre et dire que c'est la spondylarthrite et que ça marche contre tout. On a un grand exemple. On sait que les anti-IL-23, le STELARA, c'est très efficace sur le psoriasis, c'est très efficace sur les atteintes périphériques et ça n'a strictement aucune action sur l'atteinte axiale. Il faut qu'ils montrent tout de même, phénotype par phénotype, qu'il y a une action.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Dans ces méta-analyses en réseau, si on reprends la première étude, on suppose que n'importe quel patient aurait pu être inclus dans n'importe quel essai. On oublie justement le phénotype. Si chaque étude avait un phénotype différent, là c'est oublié, ce n'est pas du tout capturé.

M. le Dr DIEBOLT.- Ils font tout de même une demande d'AMM pour le rhumatisme axial, puisqu'on va parler de la spondylarthrite tout à l'heure. Il faut une demande d'AMM pour le rhumatisme psoriasique, sachant que la spondylarthrite peut exister dans un rhumatisme psoriasique. C'est rare, c'est 10 %, mais ça existe tout de même.

Effectivement, les études sont contre placebo parce que je pense que les rares fois où ils essaient de se confronter d'une façon ou d'une autre à un anti-TNF, on voit qu'il y a peut-être une non-infériorité, mais il n'y a pas de supériorité.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. Il y a-t-il pas une perte de chance pour les patients qui appartenaient aux bras placebo dans ces études ? C'était un peu ma question, même si ce n'est pas vraiment l'objet de la méta-analyse. Mais même l'essai qu'on vient de voir, c'est contre-placebo.

M. le Dr DIEBOLT.- Ils les repassent sous traitement à la 24^e semaine ou à la 12^e ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- 24 semaines, ça fait tout de même six mois.

M. le Dr DIEBOLT.- C'est clair qu'éthiquement, ça pose un problème. Ou ils prennent des patients qui sont... Les patients naïfs et les patients qui sont en échec d'anti-TNF-alpha sont-ils vraiment les mêmes ? Sur des patients naïfs, vous avez plus de chances d'être efficace, alors que ceux qui ont eu déjà des anti-TNF-alpha, c'est qu'il y a une forme de résistance. Je ne suis pas sûr qu'ils aient montré qu'entre les deux bras, dans ceux qui étaient en échec d'anti-TNF, les réponses ne différaient pas. Là, il y a un manque d'information, parce qu'en tant que clinicien, je ne sais pas. Cela leur permet de demander d'être en première intention après l'échec des AINS. Je ne sais pas ce que vous allez décider, mais pour moi, cela poserait problème.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Monsieur Diebolt, pour aller dans le même sens que Sylvie, j'avais une question sur le problème du placebo. Si vous mettez un malade sous placebo actuellement dans un essai, et qu'il a une lésion structurale pendant la période des quelques

semaines où il est évalué, cette lésion structurale est-elle réversible ou pas ensuite, quand on va mettre en route un traitement plus efficace ?

M. le Dr DIEBOLT.- Quand on regarde l'évolution structurale, on sait qu'il y a un ralentissement et au mieux un arrêt de l'évolution des lésions structurales. La réparation des lésions structurales, je pense en particulier à des lésions osseuses, c'est aléatoire. Ce n'est pas la règle, en tout cas. Effectivement, si on met quelqu'un sous placebo pendant six mois, si c'est très évolutif... Je ne sais pas d'ailleurs s'ils n'étaient pas exclus, ces patients qui étaient en poussées ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne crois pas.

Une chef de projet pour la HAS.- Ils ont inclus les patients avec un rhumatisme psoriasique actif. Normalement, c'était majoritairement ceux qui étaient à risque. Pour cet essai, c'est 16 semaines. C'est vrai que pour d'autres essais dans le rhumatisme psoriasique, avant, ils utilisaient pas mal une durée de 24 semaines. Là, ce n'est « que » 16 semaines d'essais.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Serge, une question ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Ce que j'ai compris, c'est que dans l'étude BE OPTIMAL, il y a tout de même un bras actif. Il y a le placebo, le produit expérimental et l'adalimumab. Pour une fois, l'industriel a fait un boulot pas trop mauvais.

Une chef de projet pour la HAS.- Il n'y a pas de comparaison. Il y a eu plusieurs fois où ils ont inclus un bras adalimumab, mais juste à titre descriptif, sans comparaison. Mais c'est vrai que sans comparaison, c'est un peu compliqué de conclure à quelque chose. Mais ce n'est pas le premier à avoir inclus un troisième bras actif.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas en association avec le placebo. Ce n'est pas en *adone*, c'est un autre bras.

Une chef de projet pour la HAS.- Oui, c'est trois bras.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Le bras placebo existe tout de même.

Une chef de projet pour la HAS.- Oui, totalement. Peut-être aussi, pour revenir sur votre discussion placebo, dans le rhumatisme psoriasique, il y a déjà eu trois essais versus comparateur actif qui ont été faits avec comparaison pour d'autres médicaments, mais pas pour celui-là, mais cela a déjà été fait, notamment pour COSENTYX, qui est un autre anti-IL-17, pour TALTZ, qui est également un autre anti-IL-17, et pour RINVOQ, que vous avez déjà vu, qui est un anti-JAK, donc c'est faisable.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas une maladie rare. Quand bien même on attend un bénéfice ou une non-infériorité, on doit pouvoir le démontrer. Je trouve que c'est étonnant de partir du principe qu'on va faire un essai contre placebo, et après, on fera des comparaisons indirectes, parce que c'est un peu leur stratégie. Je trouve que par rapport à la discussion qu'on a eue ce matin, les essais contre placebo me posent un vrai problème éthique et je ne comprends pas pourquoi on continue à les faire.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Hugues Blondon, une question ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Juste pour dire que c'est tout de même ahurissant, quelque part, qu'ils proposent des comparaisons indirectes alors qu'ils s'étaient donné les moyens de faire une comparaison directe et qu'ils ne la font pas. Je trouve ça incompréhensible, même.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ou trop compréhensible. Mais ce qui est bizarre, c'est que les institutions le laissent faire, puisque en fait, les comités d'éthique ne disent rien. Je ne sais pas si les associations de patients veulent intervenir là-dessus, mais j'aimerais bien entendre leur avis. Il n'y en a pas de spécifique sur le rhumatisme.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Jean-Pierre ou Catherine.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Oui, mais dans la mesure où ça passe déjà par les CPP, c'est compliqué de contrer. Par contre, oui, il y a une perte de chance dans le bras placebo. Les bras comparateurs qui ne correspondent pas aux standards de soins, on en a vu plusieurs, pas seulement en rhumatologie.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je suis d'accord avec Jean-Pierre, en effet, il y a un problème éthique, une perte de chance pour le patient qui est dans le bras placebo. Maintenant pour les maladies chroniques digestives, j'avais entendu dire que les standards de l'EMA demandaient, sur des maladies évolutives par poussée, d'avoir une quantité d'effets validés par une comparaison via placebo. Il peut y avoir des pertes de chance pour les patients qui sont dans le bras placebo, évidemment. C'était pour moi une fatalité. S'il fait une poussée grave, bien évidemment, il aura des conséquences.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- La chef de projet.

Une chef de projet pour la HAS.- Peut-être pour compléter, pour vous donner l'explication qui a été donnée par le laboratoire sur le placebo. Ils ont donné trois arguments : effectivement, comme cela vient d'être dit, ça permet d'évaluer l'efficacité intrinsèque d'un médicament. Le deuxième, c'est que c'est accepté par les autorités compétentes, c'est-à-dire les autorités réglementaires, comme vient de dire Madame Simonin. Le troisième, c'est que c'est ce qui a été fait pour les autres médicaments, les autres traitements dans la pathologie. Ce que je voulais aussi peut-être préciser, c'est qu'il y a peu de patients français tout de même inclus dans ces essais de manière générale. Là, il me semble que dans celui-là, il doit y en avoir deux ou trois, je ne sais plus.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- C'est pour cela d'ailleurs, si je peux vous permettre, que les CPP agissent en France. Ils n'agissent pas ailleurs, je ne crois pas qu'il y en ait ailleurs. Effectivement, se pose la question de la quantité d'effets sur des maladies évolutives par poussée et des standards au niveau de l'EMA, au niveau de la FDA, bien sûr.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Monsieur Diebolt, on va vous demander de vous déconnecter, puis on va voter sur le produit, puis on reviendra vers vous pour la suite des évaluations.

M. le Dr DIEBOLT.- Je me déconnecte et j'attends que vous me rappeliez sur mon téléphone.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On vous met dans la salle d'attente, on ne vous fait pas perdre de temps. Dès qu'on a voté, on vous fait rentrer dans l'assemblée. Merci.

(Docteur Vincent Diebolt quitte la séance)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je crois que tous les arguments que nous avons discutés au sein du bureau, vous les avez entendus. Ils ont été effectivement apportés par les uns et par les autres. Nous faisons des évaluations comparatives, et il n'y a pas de comparateur alors qu'il pourrait y en avoir. La question qui a été soulevée, c'est soit SMRI, soit parce qu'on a déjà les autres et qu'on a accepté pour les autres, mais cela veut dire qu'on continue d'accepter des études de ce genre. On aligne, on fait comme, c'est-à-dire SMR modéré, pas d'ISP, ASMR V. Je ne sais pas qui veut intervenir ou si vous avez des commentaires complémentaires là-dessus.

Hugues si tu veux bien.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- S'il y a un comparateur dans ces études, mais la seule chose, c'est qu'ils n'ont pas fait d'études statistiques, alors que je ne comprends pas comment ils peuvent le justifier.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est un manque de puissance, je pense.

Une chef de projet pour la HAS.- C'est souvent ça. Le manque de puissance, c'est ce qui est utilisé. Là, je ne sais plus exactement ce qu'ils ont utilisé sur celui-là. Ce qu'ils arrivaient à faire, ce sont des démonstrations de non-infériorité. Aucun médicament n'a démontré une supériorité. Pour ce genre d'études, il faut tout de même plus de patients.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Éthiquement, très franchement, je suis assez choqué par cela et choqué que des comités d'éthique continuent d'accepter cela. J'entends bien sûr le plan scientifique. J'ai entendu ça pendant 20 ou 25 ans dans les scléroses en plaques, qu'il fallait des placebos, parce que comme cela, on pouvait avoir une évaluation scientifique, etc. Je crois tout de même que quand on est, à un moment donné, dans une situation où les patients qui sont inclus dans les essais avec placebo peuvent avoir des effets indésirables, irréversibles, je trouve cela extrêmement choquant sur le plan éthique. Nous faisons des études comparatives et je pense que le placebo n'est pas un comparateur. Personnellement, je suis assez défavorable par rapport à l'accepter comme les autres. Je comprends bien qu'il y a après un souci d'équité, mais si on continue d'accepter, on va continuer d'accepter.

Serge, Jean-Christophe, et Catherine.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui, je suis sensible à l'équité, et je me demande si on voulait changer de posture, s'il ne faudrait pas faire un genre de *position paper* pour dire qu'à partir de désormais, pour telle ou telle pathologie. Sinon, en attendant, on aura un problème d'équité si on n'aligne pas sur les autres.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je suis tout à fait le raisonnement de Serge Kouzan. L'enjeu, c'est véritablement un manque d'équité. D'un autre côté, si on aligne sur les autres, il n'y aura aucun signal fort pour que les choses s'arrêtent. Effectivement, si on mettait un SMR insuffisant, peut-être qu'il reviendrait en audition et qu'on pourrait à ce moment-là peut-être un peu mieux expliquer le pourquoi du comment. Parce que si on l'aligne, ça va continuer à s'aligner. L'enjeu est là, mais il faut qu'on ait une position cohérente de la commission et non pas de voter au fil de l'eau.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Catherine Simonin.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- L'EMA a fait une demande de contribution publique l'été dernier. La Ligue a contribué en demandant des essais comparatifs pour essayer de sortir de cette situation. On voit bien que ça continue et que dans le paquet pharmaceutique, hélas, ils vont valoriser sur la longueur du brevet les firmes qui vont faire des essais comparatifs. C'est tout ce qu'on voit au niveau de l'Europe. Je pense en effet qu'il faudrait faire une *position paper* pour essayer d'avancer là-dessus, parce que la FDA rétro-pédale sur ça. La FDA, sur 90 accès précoces, il n'y a eu que 18 données complémentaires pouvant valoriser ces produits. Les autres continuent à être presque liées à des patients, alors que l'efficacité on n'en a aucune idée. Pour les patients, je crois qu'il faudrait faire quelque chose, en effet.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Le problème, c'est plus le placebo, parce que c'est un essai comparatif. C'est le problème d'utiliser un placebo, alors qu'il y a des traitements actifs qui auraient pu se comparer. Ce n'est pas exactement la même problématique que ce qu'on vient de voir au dossier d'avant, avec des essais simples bras.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Au contraire, ceux qui vont faire les essais comparatifs contre le placebo vont être pénalisés. Ceux qui ne vont pas les faire du tout, c'est-à-dire qui vont s'arrêter à la phase I/II, seront valorisés. Il faut faire très attention au message que l'on envoie, parce qu'à ce moment-là, il va y avoir un problème. Les firmes vont dire : « Je vais jusqu'à la phase II et je m'arrête là. Je ne fais pas la phase III, parce que si elle est négative, ça va me rétrograder le médicament. » Il faut faire très attention à ça.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, Catherine, mais en même temps, des phases II dans le rhumatisme psoriasique avec 17 ou 18 médicaments qui sont actifs, je ne pense pas qu'on puisse les accepter. On n'est pas dans le cancer ou dans l'hématologie. La chef de projet ?

Une chef de projet pour la HAS.- On avait pas mal réfléchi, que ce soit au bureau ou ailleurs sur ce sujet. Dans le rhumatisme psoriasique, ce qu'on a fait, c'est que ceux qui avaient fait une comparaison versus comparateur actif, on leur a mis un SMR important. Les autres, on leur a mis un SMR dégradé. Est-ce suffisant ? Je ne sais pas.

Ce qu'on voulait proposer aussi, mais peut-être qu'avec votre idée de *position paper*, ça serait peut-être un peu plus loin que ça, c'était peut-être de mettre une phrase en fin d'avis. Sur des recommandations de la commission de transparence, on peut mettre des phrases du style « la commission regrette l'absence de données de qualité de vie » ou des choses comme ça. Là, mettre une phrase un peu automatiquement pour ces médicaments, en rhumatologie. C'est à réfléchir, je la ferai relire, mais du style « la CT regrette dans le développement de ce

médicament l'absence de comparaison versus comparateur actif alors que celle-ci était faisable, ce qui ne permet pas d'exclure une perte de chance pour le patient par rapport aux traitements déjà disponibles. » C'était jusque-là où on allait, mais c'est vrai qu'un *position paper* se discute.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ça dépendra du vote. On va voter, effectivement. Dans tous les cas, la proposition, on l'a beaucoup discuté dans le bureau, entre le SMRI et, comme les autres, SMR modéré sans ISP avec une ASMR V. Je vous propose de voter ISP, SMR et ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants et vous êtes 22 à avoir voté pour pas d'ISP. Il y avait pour le SMR 16 voix pour insuffisant, 4 voix pour faible, 1 voix pour modéré et 22 voix pour niveau V, mais c'est un SMR insuffisant.

Une chef de projet pour la HAS.- Initialement, j'allais vous proposer de l'adopter sur table, mais finalement, peut-être pas, car il faut que je le justifie.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, bien sûr.

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

Index

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :

Bizet5

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