



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 (Spondylarthrites axiales) (bimékizumab) — UCB PHARMA SA (CT-20360)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bon, on repasse à BIMZELX, on fait rentrer Monsieur Diebolt.

Une chef de projet pour la HAS.- Pour le dernier dossier, il n'y aura pas d'expertise, donc là, c'est la dernière fois.

(Docteur Vincent Diebolt rejoint la séance)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On repart sur BIMZELX et la spondylarthrite axiale.

Une chef de projet pour la HAS.- Vous voyez l'extension d'indication de BIMZELX dans les spondylarthrites axiales. À savoir, il y a deux indications différentes de l'AMM que vous allez évaluer. Il y a le traitement de la spondylarthrite ankylosante et le traitement de la spondylarthrite axiale non radiographique chez les patients qui sont en échec à un traitement conventionnel. La distinction entre ces deux entités s'effectue par la présence ou non de dommages structuraux au niveau de l'articulation sacro-iliaque à la radiographie. Le besoin dans ces deux pathologies est un peu différent puisqu'il n'y a pas exactement le même nombre de traitements qui existent aussi.

Pour ce dossier, le laboratoire revendique également un SMR important et une ASMR V. Je vous ai repris encore rapidement les recommandations de la SFR de 2022. Là, on va se diriger plutôt vers la gauche, les spondylarthrites axiales. Contrairement au rhumatisme psoriasique, tout ce qui est infiltration corticoïde et tout ce qui est DMARD conventionnel n'est pas indiqué dans ce qui est une atteinte axiale.

En premier lieu, on commence toujours par les AINS ensuite, on arrive directement à un traitement ciblé. Dans ces traitements ciblés, on a les anti-TNF, il y en a cinq dans la spondylarthrite ankylosante et quatre dans la spondylarthrite axiale non radiographique. Ensuite, on a également deux anti-IL-17, COSENTYX et TALTZ qui sont disponibles dans les deux indications, et on a également deux anti-JAK pour la spondylarthrite ankylosante et un anti-JAK uniquement pour la spondylarthrite axiale non radiographique. Il y a un peu moins de traitements disponibles que dans le rhumatisme psoriasique.

Je vous rappelle que là aussi, comme dans le rhumatisme psoriasique, bien que tous ces traitements aient une AMM qui est superposable, la CT a décidé dans ses précédents avis de privilégier les anti-TNF en première intention, étant donné le recul plus important de ceux-ci, sauf exception, bien sûr, type des affections cutanées ou autre.

En termes de données. Pour les données disponibles, on a deux études, une étude par pathologie, l'étude BE MOBILE 2 qui est dans la spondylarthrite ankylosante, qui est une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, versus placebo. Ce qu'il faut noter, c'est que ce n'est pas une étude spécifique en fonction des patients naïfs ou des patients en échec d'anti-

TNF, donc on va mélanger les deux, ce qui est regrettable parce que ce sont des populations assez hétérogènes. Surtout, vous remarquerez qu'il y a tout de même beaucoup de patients naïfs, plus de 85 %, en fonction de l'étude, entre 83 % et 89 %, et donc très peu de patients en échec d'anti-TNF inclus dans ces études, sachant que c'est la place qu'on réserve majoritairement à ces traitements.

Pour ces études, en termes de ce qui a été démontré, l'analyse principale se faisait à la semaine 16 et le critère de jugement principal, c'était l'ASAS40 dont on a discuté brièvement avant. C'est pour le coup un critère qui semble totalement pertinent dans cette pathologie, qui est plus stringent que l'ASAS20, car il correspond à 40 % de réponses là où l'ASAS20 n'en correspond qu'à 20 %, avec une taille d'effet qui semble quantitativement significative.

Dans les critères de jugement secondaires hiérarchisés, on a tout une flambée de critères avec encore des critères de réponse clinique, des critères sur l'activité de la maladie, des critères sur la fonction physique, sur la mobilité rachidienne, la douleur rachidienne et également la composante physique de la qualité de vie.

Pour l'étude BE MOBILE 1 qui inclut des patients dans la spondylarthrite axiale non radiographique, on retrouve également peu de patients en échec d'anti-TNF. On a sensiblement les mêmes critères qu'on retrouve à la semaine 16, une supériorité sur l'ASAS40, critères de réponse cliniquement pertinents, sur d'autres critères de réponse clinique, sur l'activité de la maladie, sur la fonction physique, sur la douleur rachidienne et sur la qualité de vie, la composante physique de la qualité de vie. Pour ce qui est de la tolérance, je ne vais pas revenir dessus, c'est sensiblement pareil que dans les autres indications.

Pour ce dossier sans grand mystère, au risque de nous répéter, la principale limite, c'est l'absence de comparaison versus comparateur actif. Contrairement au rhumatisme psoriasique où c'est plus facile à faire, là les médicaments sont arrivés un peu plus tard dans cette pathologie, donc il y a eu des développements concomitants. Ce qui était possible pour le laboratoire, c'était de faire au moins versus un anti-TNF, et dans la spondylarthrite ankylosante, il y avait COSENTYX de disponible, mais dans la spondylarthrite axiale non radiographique, il n'y avait aucun traitement de disponible. On peut au minimum regretter l'absence de comparaison versus anti-TNF.

Également, ce qui est regrettable dans cette indication, c'est ce que je vous ai dit juste avant, à savoir l'absence de données spécifiques chez les patients en échec d'anti-TNF, et le faible nombre de patients en échec d'anti-TNF qui ont été inclus dans ces études.

Comme ça a été le cas dans le rhumatisme psoriasique, pour rattraper un peu cette absence de comparaison, ils nous ont fourni deux comparaisons indirectes. Il y a également une méta-analyse en réseau et une MAIC, dont je laisserai Sylvie parler. On a des données de tolérance à long terme qui sont pour le coup plutôt bonnes.

Pour ce dossier, je vais laisser la place au docteur Diebolt.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Docteur Diebolt d'abord et Sylvie Chevret ensuite.

M. le Dr DIEBOLT. - On reprend ça avec un score d'efficacité manifestement en voie de sonne. Le médicament a une efficacité, mais sa place va venir après les anti-TNF. Pourquoi ? Parce que les échecs d'anti-TNF, ce n'est que 10 %, et je ne sais pas si c'était suffisant, ça devenait pertinent de savoir si effectivement il y avait une efficacité supérieure, on rattrapait des gens qui avaient échappé à l'anti-TNF, on ne sait pas de quelle façon.

Ces études, ça manque... Il y a tout de même quelque chose d'intéressant dans la molécule BIMZELX, c'est qu'il agit, comme je disais avant, sur deux interleukines, qui sont des 17A et 17F, sur laquelle agit le COSENTYX dont nous avons parlé avant, et celle-là qui est 17A et 17F. On aimerait bien une comparaison A-F, par exemple, sans compter encore des comparaisons. Les seules comparaisons d'efficacité qu'il y a eues où il y avait une efficacité, c'était sur des critères dermatologiques, mais sur le rhumatisme psoriasique ou la spondylarthrite axiale, ankylosante... Ils l'appellent ankylosante parce qu'il y a des lésions radiologiques et que, théoriquement, ce sont elles qui vont faire l'ankylose, et les non radiologiques font de l'inflammation et de la douleur. On manque d'études comparatives avec des comparateurs pour savoir où le situer. Donc si on ne sait pas où le situer, on va le situer en anti-TNF ou en intolérant des anti-TNF. Sachant que la particularité dans la spondylarthrite ankylosante, c'est que le méthotrexate n'a pas d'indication, n'a pas d'efficacité. Par contre, il en a peut-être une indirecte : quand on donne un anti-TNF, on diminue le nombre d'anticorps que l'on va fabriquer contre cet anti-TNF en donnant du méthotrexate, donc on améliorerait l'efficacité et la durée d'efficacité de l'anti-TNF.

Ensuite, il y a une grosse lacune sur les effets secondaires. A priori, les tolérances sont bonnes et on ne sait pas sur les autres phénotypes de la maladie spondylarthrite, maladie digestive, cardiaque, ce qu'il en est.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Sylvie Cheuret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - On commence par les méta-analyses en réseau. Je vais essayer d'aller vite. C'est un peu compliqué parce qu'il y a deux maladies, vous avez compris, il y a la spondylarthrite ankylosante et la spondylarthrite axiale non radiologique. En plus, pour les spondylarthrite ankylosantes, il y a trois groupes : les naïfs, les majoritairement naïfs et les exposés. Les majoritairement naïfs, je ne sais pas trop ce que ça veut dire. Vous voyez que les réseaux sont tout aussi peu informatifs que précédemment, en termes de nombre de malades, de proportionnalité de la représentation à la quantité d'information. Je trouve ça vraiment très dommage que les laboratoires nous fassent des schémas aussi moches, même si c'est en couleur cette fois-ci.

Vous voyez que là encore, ils sont centrés sur le comparateur commun qui est le placebo. Il y a moins d'essais que précédemment, puisqu'on a 27 traitements pour la spondylarthrite ankylosante et 10 pour la spondylarthrite axiale non radiologique. La différence que je vois aussi, c'est que les effectifs sont beaucoup plus faibles que précédemment, puisque là, on a des effectifs par bras qui descendent jusqu'à 20. On voit tout de suite la limite supplémentaire que va avoir cette comparaison, c'est le fait que l'on a beaucoup moins de précision des estimations, puisqu'on a des essais avec des tailles de bras très faibles.

De ce fait, ils vont être obligés d'utiliser des modèles à effet fixe. Ils ne vont même pas pouvoir capturer l'hétérogénéité alors qu'elle est notable. Là, vous voyez, je vous ai montré en exemple, il y a un I^2 qui est à 55 ou 56, ça veut dire qu'il y a une hétérogénéité qui est substantielle entre les essais, mais, ce n'est pas grave, on continue et on fait une méta-analyse à effet fixe qui suppose qu'il n'y a pas d'hétérogénéité entre les essais.

Je pense que l'hypothèse d'absence d'hétérogénéité n'est pas respectée. L'hypothèse de transitivité et de cohérence, on ne peut pas la mettre en évidence parce qu'il n'y a pas de boucle fermée. La transitivité, quand on voit l'hétérogénéité en termes d'âge, de CAP ou de SCORE, de sévérité à l'inclusion, je ne suis pas certaine qu'il n'y en ait pas.

Enfin, diapositive suivante, on a encore des MAIC qui sont faites chez les naïfs ou les exposés, avec deux comparateurs cette fois-ci, le sécukinumab et l'ixékizumab. Là, je retrouve les mêmes questions que précédemment. Pourquoi on nous présente des MAIC non ancrées alors qu'elles auraient pu être ancrées sur le placebo ?

Par rapport à tout à l'heure où les autres limites sont les mêmes, je dois avouer qu'en plus, ici, les tailles d'échantillons effectives sont très réduites, avec des diminutions de la taille de l'essai BE OPTIMAL ou BE COMPLETE qui varient de 20 à 80 % de la taille de l'échantillon. Cela revient à dire qu'effectivement, quand on cherche à équilibrer les malades de tous ces essais, pourtant là il y en a moins, sur des modificateurs d'effets potentiels et des facteurs pronostiques, vous voyez qu'on perd beaucoup de malades. Pour moi, si je reboucle sur la précédente, cela veut dire qu'effectivement, les populations de ces essais ne sont pas interchangeables.

J'ai oublié de dire que la précédente arrivait tout de même à montrer que chez les exposés, des malades qui sont atteints d'une spondylarthrite ankylosante, on ne montre même pas de différence versus placebo du produit, ce qui me semble assez étonnant. Je ne sais pas si vous voulez commenter ce point qui m'a énormément surpris tout de même.

M. le Dr DIEBOLT. Vous dites qu'il n'y avait pas de différence avec le placebo dans une des...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Sur la méta-analyse en réseau, sur la spondylarthrite ankylosante chez les exposés, on nous dit que la supériorité versus placebo n'a pas été retrouvée pour la plupart des critères de jugement. Je me suis dit que c'était un peu étonnant et assez inhabituel, de vouloir comparer des médicaments, alors que de toute façon, il n'y a pas de différence versus placebo sur certains critères de jugement, dans cette population particulière.

M. le Dr DIEBOLT. - Dont acte.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Des questions, des commentaires ? Je n'en vois pas. Très bien, Monsieur Diebolt.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - J'avais recopié la phrase qui disait que, du fait de la quantité de biais qui était possiblement substantielle, on ne pouvait pas bien estimer l'effet du traitement, donc eux-mêmes le disent.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Monsieur Diebolt, on va vous remercier définitivement ce coup-ci. Nous allons voter. On vous souhaite une bonne soirée. Merci

M. le Dr DIEBOLT.- A vous aussi. Merci à tous.

(Docteur Vincent Diebolt quitte la séance)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Quels seraient les arguments qui nous feraient évaluer différemment dans cette indication par rapport à l'indication antérieure ? J'avoue que je ne les vois pas.

Une chef de projet pour la HAS.- Je peux peut-être vous donner quelques éléments des arguments. Déjà, vous aurez remarqué que dans l'ASAS40, comme vient de le dire Sylvie, il y a un énorme effet placebo dans cette indication. C'est vrai que le rapport efficacité-effets indésirables est un peu plus faible. C'est pour cela que de manière générale, on a donné des notes plus négatives pour ces indications, là où, avant, il y a eu des SMR importants dans le rhumatisme psoriasique et dans la polyarthrite rhumatoïde. Dans les deux spondylarthrites, que ce soit axiale, radiographique ou non radiographique, on n'est plus sur des modérés et des faibles.

Il y a moins de patients que dans le rhumatisme psoriasique, c'est environ deux fois moins de patients.

Il y a moins de traitements disponibles également. Je tiens à le rappeler tout de même et ils sont plus récents.

Je crois que je suis à court d'arguments.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y a les anti-TNF. Ça a été utilisé chez les naïfs. Il n'y a pas de comparatif. Et dans les méta-analyses, etc., ils ne s'en sortent pas mieux que le placebo. Effectivement, on en fait tout de même dans une situation qui est finalement plus compliquée, je trouve, que précédemment.

Une chef de projet pour la HAS.- Un dernier élément, c'est que les anti-IL-17, par rapport aux anti-TNF, sont connus pour avoir une meilleure efficacité cutanée. Même dans les spondylarthrites axiales, il y a tout de même des affections psoriasiques. Il y a des patients chez qui, sans doute, ce traitement aurait peut-être un certain intérêt.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- A-t-on évalué d'autres anti-IL-17 ?

Une chef de projet pour la HAS.- On a deux autres anti-IL-17, oui, le sécukinumab et l'ixékizumab, COSENTYX et TALTZ, qui ont des niveaux de preuve sensiblement similaires. C'est tout. Mais oui, il y en a deux qui sont disponibles. Ce sont des 17 A.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Avec tous les éléments que nous a donnés la chef de projet, on est à peu près dans la même situation que tout à l'heure, après à vous de choisir. On a le

choix entre le SMR modéré sans ISP, ASMR V ou le SMRI, ou l'autre SMR, ou un autre SMR, si vous voulez.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Les autres anti-IL-17 avaient eu quoi comme valorisation ?

Une chef de projet pour la HAS.- Oui, effectivement. Je vous propose de faire deux votes parce que vraiment, les besoins sont différents, la population est différente et j'écirai deux SMR différents, quoi qu'il arrive, même si c'est la même note à la fin.

Dans la spondylarthrite ankylosante, la spondylarthrite axiale radiographique, le SMR est important pour les anti-IL-17, pour les deux anti-JAK, c'est modéré et faible. Et pour la spondylarthrite axiale non radiographique, c'est modéré pour les deux. Dans cette indication, aucun médicament n'a jamais fait de comparaison versus comparateur actif, je tiens à le préciser.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Tu as dit que c'était des développements concomitants, c'est le seul point que je voulais vérifier, il n'y en a aucun qui était disponible ?

Une chef de projet pour la HAS.- Il n'y a pas eu de développement concomitant avec au moins trois des anti-TNF pour les deux indications. Il n'y a pas eu de développement concomitant avec le COSENTYX dans la spondylarthrite ankylosante, sinon TALTZ et les anti-JAK, c'est développement concomitant, et certains anti-TNF, type le SIMPONI, je crois.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Lesquels étaient disponibles quand ils ont fait les essais ? Comme comparateur autre que le placebo, c'était faisable ou non ?

Une chef de projet pour la HAS.- Oui, il y avait les anti-TNF qui étaient disponibles. Il y avait ENBREL, REMICADE, HUMIRA.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a moins de traitements, mais il y avait tout de même les anti-TNF qui étaient disponibles.

Une chef de projet pour la HAS.- Totalement.

M. le Dr CLANET, Vice-Président.- On fait deux votes pour la spondylarthrite ankylosante et pour la spondylarthrite ankylosante non radiographique. Allons-y. SMR, ISP et ASMR pour chacun.

Une chef de projet pour la HAS.- Juste un dernier argument qui les différencie aussi, c'est que dans cette indication, les patients sont plus jeunes que le rhumatisme psoriasique.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je n'ai pas entendu la remarque.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Les patients sont plus jeunes dans ces indications que dans le rhumatisme psoriasique. De combien ?

Une chef de projet pour la HAS.- Là, on est sur une moyenne de 30-50 ans, 40 ans et le rhumatisme psoriasique, c'est plutôt du 55 ans, il me semble. Le traitement sur le long terme n'est pas le même, j'imagine aussi.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Je vais vous donner le récapitulatif. Pour le premier vote, il y avait 22 voix pour pas d'ISP, 11 voix pour insuffisant, 7 voix pour faible, 4 voix pour modéré, 22 voix pour le niveau V. Pour le deuxième vote, 22 voix pour pas d'ISP, 11 voix pour insuffisant, 7 voix pour faible, 4 voix pour modéré et un niveau V. Ce sont deux SMR insuffisants.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il faut revoter, parce que ça fait 11 insuffisants et 11 suffisants. Il faut voter entre faible et insuffisant.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- La voix du Président ne compte-t-elle pas double ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne sais pas si je suis considéré comme quoi en ce moment.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Tu es tout de même le Président, en exercice.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je pense que c'est le Président de la séance.

M^{me} le Dr BASSE, membre de la CT.- Qui c'est toi, Michel.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Il faut revoter, parce que la voix du Président, c'est entre deux motions qui ont le même nombre. Si on avait le même nombre entre modéré et insuffisant, oui, c'est la voix du Président, mais là, c'est sur trois motions différentes. On ne peut pas les additionner et dire que comme c'est égal, c'est le Président qui tranche, donc il faut revoter. C'est entre deux motions la voix du Président.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il faut revoter entre faible et insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants et pour les deux niveaux de SMR, il y avait 12 voix pour insuffisant et 10 voix pour faible.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien, donc le président n'a rien à faire dans l'histoire. Parfait. C'est insuffisant.

Index

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

voie de sonne5

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