



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 28 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.

1. Examen – Réévaluation ASMR : SKYRIZI 360 - 600 mg (CT-20606) ABBVIE

M. le P^r COCHAT, Président.- On va faire rentrer Monsieur Bigard.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Professeur Bigard en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Bigard. On va voir ensemble SKYRIZI qui va nous être présenté par le chef de projet, puis vous interviendrez comme expert. Hugues Blondon interviendra ensuite. Je vous présente mes excuses anticipées parce que je partirai un peu avant 15 heures. C'est Michel Clanet qui prendra le relais.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est avec une certaine émotion que je vous présente ce dossier. On a été exigeant avec Hugues Blondon, Monsieur Bigard, Ariane Mallat et Sylvie Chevret. Ça paye aujourd'hui. Il s'agit de la réévaluation de SKYRIZI faite à la demande du laboratoire. C'est une solution injectable à 360 et 600 mg. Le laboratoire souhaite que la commission revoie la place dans la stratégie thérapeutique de SKYRIZI dans la prise en charge des patients atteints de maladies de Crohn en troisième ligne. Il n'ont pas de revendication en deuxième ligne, et une réévaluation de l'ASMR.

Pour rappel, ce médicament, c'est le risankizumab qui s'administre par voie en perfusion IV pour la phase d'induction, puis par voie sous cutanée. L'indication du AMM, c'est le traitement de la maladie de Crohn active modéré à sévère chez les adultes en échec à un traitement conventionnel ou à une biothérapie. L'indication revendiquée par le laboratoire, c'est celle pour laquelle la commission rend en général des avis favorables, le traitement de la maladie de Crohn active modéré à sévère chez les patients en échec d'un traitement conventionnel et d'au moins un anti-TNF ou qui ont une contre-indication médicale à ces traitements.

Nous avons un rappel sur l'histoire de ce produit. À noter qu'un accès compassionnel avait été mis en place en France pour les patients en échec de plusieurs lignes de traitement depuis le 13 avril 2021. Les résultats sont intéressants, bien qu'il n'y ait pas de groupe contrôle dans cette étude.

La revendication du laboratoire, c'est un SMR important en troisième ligne, un ASMR IV et non plus V versus un comparateur actif, l'ustekinumab, STELARA, à posologie optimisée. Il n'y a pas de demande d'ISP.

Je vous rappelle que la commission avait souhaité être destinataire des résultats complets de l'étude de phase 3 SEQUENCE qui comparaît l'ustekinumab au risankizumab dans la maladie de Crohn. Le laboratoire était venu en audition et avait souhaité que vous vous prononciez sur les résultats préliminaires de cette étude. La commission avait demandé à disposer de l'ensemble des résultats.

Voici les résultats finaux de l'étude SEQUENCE qui vont être commentés par le Professeur Bigard, donc je les effleure. C'est une étude de phase III randomisée, contrôlée, en double aveugle, chez des patients tous en échec à au moins un anti-TNF, 100 %, qui compare le risankizumab à l'ustekinumab selon un schéma posologique optimisé, c'est-à-dire une

injection toutes les 8 semaines. Il y a une démonstration de supériorité d'efficacité après 48 semaines de traitement. Le profil de tolérance n'est pas modifié depuis le précédent examen. Il ne semble pas y avoir de surrisque infectieux ou tumoral, d'après les données dont on dispose. Je vous ai rappelé les risques potentiels identifiés par le PGR, notamment des événements cardiaques majeurs, des infections graves, des tumeurs et des réactions d'hypersensibilité graves.

On a une étude observationnelle chez des patients qui étaient en échec de différentes lignes de traitement, qui ont reçu SKYRIZI, c'est un accès compassionnel, une étude non comparative qui désormais inclut 174 patients. D'une part, les données confortent le profil de tolérance actuellement connu pour le produit et, d'autre part, les experts vont le commenter également, le pourcentage de rémission clinique sans corticoïde est de 50 % après environ un an de traitement chez des patients qui sont pourtant difficiles à traiter. On a donc une différence d'efficacité entre les deux médicaments en faveur de risankizumab, *a priori* cliniquement pertinentes – là encore, ce sera commenté par les experts – *a priori* relativement modérés – là aussi, ce sera commenté par les experts. On regrette de ne pas avoir de données de qualité de vie dans cette étude. On en disposait néanmoins pour les études contre placebo. La question qui va être posée à la commission, c'est la place de ce médicament dans la stratégie thérapeutique. L'étude SEQUENCE apporte des données pour la préciser.

Je m'arrête là et je laisse la parole à l'expert.

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci. Monsieur Bigard.

M. le P^r BIGARD. - Le dossier initial était un bon dossier versus placebo, deux études d'induction, une étude d'entretien, aboutissant à un SMR important et une ASMR V le 5 avril 2023. Il avait été demandé de voir les résultats complets de l'essai SEQUENCE. On n'avait les résultats que sur l'étude de non-infériorité, mais pas sur l'étude de supériorité à un an. Le risankizumab est un anti-IL23 plus un médicament de la même classe l'anti-IL23 et 12 p19. Il n'y a pas de grosse différence, c'est le même mécanisme d'action *a priori*.

C'est un essai de phase III ouvert. Il n'est pas en double aveugle, il est en simple aveugle, c'est important. C'est pour une raison simple, les posologies sont très différentes. Le risankizumab, c'est 600 mg par voie IV aux semaines 0, 4 et 8, et l'autre, 360 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines. Les médecins connaissaient le traitement qui était administré. c'est important pour interpréter les résultats. On a 520 patients. Tous les patients ont été exposés à au moins un anti-TNF. Les résultats sont nettement en faveur du risankizumab. Il y avait deux critères de jugement. Le premier critère de jugement, c'était le résultat clinique à 24 semaines, environ 20 % de différence. Le critère de jugement principal, c'était à 48 semaines et la réponse endoscopique vue par le test SES-CD, donc une différence significative en faveur du risankizumab. L'ustekinumab était en posologie optimisée parce que normalement, c'est 6 mg/kg en traitement d'addiction IV, puis 98 gr toutes les 12 semaines et éventuellement toutes les 8 semaines si cela ne suffit pas. D'emblée, on est avec la posologie la plus forte. Les critères de jugement secondaires sont tous positifs. La rémission clinique par le CDAI à 48 semaines, la réponse endoscopique, la réponse à S48, à S24. La rémission endoscopique sans corticoïde, c'est intéressant, on a une différence de 15 %. Et la rémission clinique CDAI sans corticoïde, on a également une différence d'environ 20 %.

En conclusion, on peut dire que dans cette étude, le risankizumab fait mieux que l'ustekinumab chez les patients atteints de maladie de Crohn modéré à sévère en échec d'au moins un anti-TNF. Souvent, les patients, dans la moitié des cas, étaient en échec de deux anti-TNF.

La discussion, c'est un essai de grande taille, donc comparaison de position optimale. Les deux critères de jugement principal sont positifs, non-infériorité à S24, supériorité à S48. Cependant, les critères endoscopiques, c'est difficile à interpréter dans la maladie de Crohn. Ça atteint toute la paroi, au contraire de la rectocolite hémorragique qui est une maladie surtout de la muqueuse. Plus l'endoscopie s'améliore, plus on peut penser qu'à l'intérieur de la paroi, ça s'améliore. Le critère endoscopique est jugé par le score SES-CD, un score qui repose beaucoup sur l'interprétation de l'endoscopiste. Il y a par exemple la taille des ulcérations, le pourcentage de lésions ulcérées par segment, on a cinq segments dans l'iléon, le colon droit, quand on transverse le colon gauche de rectum, donc une certaine subjectivité de l'opérateur. On a une différence de 20 % qui paraît pertinente, mais on a un essai qui n'est pas en double aveugle. On sait que dans ces essais, le médecin connaît le traitement qui a été prescrit et il y a souvent une tendance à surestimer un traitement récent par rapport à un traitement qu'on utilise depuis plusieurs années. Il y a une part de subjectivité qui, à mon avis, doit être prise en compte dans l'interprétation des résultats.

Les données en vie réelle qui ont été colligées par le GETAID sur 174 patients, c'est intéressant, parce que ce sont des patients qui étaient en échec de tous les traitements disponibles, c'est-à-dire les anti-TNF, le védolizumab, l'ustekinumab. On a 80 % de persistance du traitement à un an chez ces patients. Les patients étaient relativement soulagés, suffisamment pour poursuivre le traitement. Ils n'avaient pas beaucoup d'autres possibilités à part la chirurgie.

La difficulté, c'est la place de la stratégie thérapeutique :

- En première ligne, on le sait, corticoïde et immunosuppresseur.
- En deuxième ligne, ce n'est pas comme la RCH, il n'y a que les anti-TNF. Il y a deux anti-TNF, on n'a pas plus de choix, infliximab et adalimumab. On sait qu'il faut optimiser ces anti-TNF fréquemment parce qu'il y a un échappement ou des phénomènes d'intolérance, d'allergie.
- En troisième ligne, on a comme traitement possible :
 - le védolizumab. Ce n'est pas un très bon traitement. Je rappelle que la commission, en 2015, avait donné un SMR modéré parce qu'il n'y avait pas de différence entre le placebo et le védolizumab en induction. Le laboratoire est revenu en 2017 sans autre étude, simplement avec un suivi à plus long terme. Ils ont conclu que c'était un traitement qui marchait, mais qui marchait lentement. Donc, ils ont eu à ce moment-là un SMR important. Ce n'est pas formidable dans la maladie de Crohn. On a actuellement des traitements qui agissent en une semaine. Et là, il n'y a pas de différence avec le placebo à huit semaines.
 - L'upadacitinib est un très bon traitement parce qu'il agit rapidement, souvent

en une semaine, mais on a revu les anti-JAK récemment avec un risque de thrombose chez les fumeurs. Je vous rappelle que les maladies de Crohn sont souvent fumeurs. 50 % des gens fument au moment du diagnostic.

L'ustekinumab paraît inférieur au risankizumab avec cet essai SEQUENCE. Raisonnablement, le risankizumab semble une option de choix en début de troisième ligne. Pour moi, les revendications de la firme d'un SMR important et d'une ASMR 4 sans ISP apparaissent justifiées. Je vous remercie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci, Monsieur Bigard. Hugues Blondon.

M. le D^r BLONDON.- Bonjour. Je suis en accord avec tout ce qui a été dit. Je ne vais pas reprendre les données de cette étude. Je pense que le point important à souligner, c'est qu'il est possible de faire des études comparatives dans les maladies inflammatoires du tube digestif entre les différentes molécules. C'est possible. Quand les laboratoires croient réellement à la qualité de leurs molécules, ils le font. C'est un point à souligner parce qu'on avait été beaucoup embêtés dans de nombreuses évaluations, que ce soit dans la maladie de Crohn ou dans la rectocolite, par le fait qu'on avait des études contre le placebo, se posait même le problème éthique de ces études. Là, on voit la faisabilité de ces études et on voit aussi à quel point elles nous aident à placer ces médicaments dans la stratégie thérapeutique parce que c'est là, la difficulté, à la fois pour les évaluateurs, pour les sociétés savantes qui font des recommandations et pour le prescripteur devant son patient, de savoir quelle est la meilleure stratégie thérapeutique. Là, on est réellement aidé par cette étude.

Sur l'étude elle-même, tout a été dit. Je voulais tout de même souligner la quantité d'effets importants qu'on avait déjà vus contre le placebo dans l'étude initiale, qui est confirmée puisque les différences sur les différents paramètres, les différences par rapport au traitement de référence sont à peu près du même ordre que celles qu'on observait avec le placebo. Des quantités d'effets tout à fait importantes, c'est à souligner parce qu'on avait vu quelques molécules dans des maladies apparentées pour lesquelles les différences d'effets paraissaient moins pertinentes.

Enfin, je voulais refaire le point pour dire la même chose que Monsieur Bigard sur la stratégie thérapeutique en sachant qu'après les anti-TNF alpha qui restent le socle du traitement après le traitement conventionnel, on a deux choix qui sont l'ustekinumab et le vedolizumab. Cette nouvelle molécule a été comparée à l'ustekinumab, mais n'a pas été comparée au vedolizumab. Je suis entièrement d'accord avec ce qu'a dit Monsieur Bigard, les prescripteurs privilégient largement l'ustekinumab en troisième ligne par rapport au vedolizumab. C'est à la fois sur plan des données scientifiques et dans la pratique réelle. On peut considérer que cette comparaison à l'ustekinumab fait que l'on peut positionner clairement, en tout cas dans mon esprit et c'est ce que vont sans doute faire tous les prescripteurs, le SKYRIZI immédiatement après les anti-TNF alpha dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Crohn. Je ne parle pas de l'anti-JAK puisqu'on a vu à quel point ces prescriptions devaient être restreintes et qu'on ne peut pas les placer directement à la même place que les autres dans les lignes thérapeutiques.

C'est tout ce que j'avais à dire. Je suis tout à fait d'accord pour soutenir les revendications du laboratoire, un SMR important bien sûr et une ASMR IV.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci, Hugues. Étienne me dira qui pose des questions dans la salle, mais je vois Catherine Simonin qui pose une question, donc je donne la parole à Catherine.

M^{me} SIMONIN.- Merci Michel. J'aimerais savoir si, sur cette étude, il y a des données cliniques, c'est-à-dire des évaluations de la qualité de vie des patients, notamment le nombre de selles. Est-ce que ça a été évalué ? Est-ce que ce n'est pas hiérarchisé si ça a été évalué ? Et l'évolution des douleurs, l'évaluation de la douleur par rapport aux gens avec ce traitement, les personnes sous traitement et comparé à l'autre traitement. Je vous remercie.

M. le P^r BIGARD.- Ces données font partie du score qu'ils appellent CDAI, *Chronic disease activity index*. Il y a notamment le nombre de selles. Les patients ont une feuille. Ils doivent remplir, pendant sept jours avant la consultation, le nombre de selles liquides ou molles, les douleurs, grader les douleurs. Ce qu'on peut reprocher dans ce CDAI, c'est qu'ils n'ont pas fait un CDAI modifié. Il y a une évaluation globale de l'état général du patient par le médecin. On sait que c'est un critère très subjectif. Le reste, ce sont plutôt les critères objectifs, les PRO recueillis par les patients.

M^{me} SIMONIN.- Qu'est-ce que ça donne, en réalité ?

M. le P^r BIGARD.- Dans le CDAI, il y a une différence de 20 % d'amélioration entre les deux molécules.

M^{me} SIMONIN.- Merci.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Étienne, y a-t-il des questions dans la salle ?

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Pas pour le moment.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je crois que ça veut dire que les choses ont été très claires et ne sont pas trop compliquées dans ce dossier. Monsieur Bigard, on va vous remercier encore une nouvelle fois jusqu'à la prochaine, en essayant d'avoir des nouveaux dossiers comme ça. merci beaucoup, bon après-midi.

Des commentaires complémentaires, Hugues, ou on vote directement ?

M. le D^r BLONDON.- Je pense qu'on peut voter directement. C'est satisfaisant de voir que quand les laboratoires le souhaitent et quand ils croient en leurs molécules, ils peuvent faire des bonnes études comparatives contre le comparateur pertinent. C'est bien de le valoriser quand ça arrive.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- La revendication, pas d'ISP, un SMR important et une ASMR IV par rapport à STELARA. On va voter, si vous voulez bien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 20 votants et à l'unanimité vous avez voté pour pas d'ISP, un SMR important et une ASMR IV.

Une intervenante.- Par contre, il n'y a pas de miroir puisqu'on vote dans un périmètre restreint d'indication.

Un chef de projet, pour la HAS.- La demande de réévaluation était en troisième ligne. Effectivement, le SMR reste insuffisant en deuxième ligne, c'est-à-dire chez les patients naïfs d'anti-TNF.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On ne réévalue que dans ce périmètre, c'est cela ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est cela. Il n'y avait pas de demande particulière au laboratoire en deuxième ligne, pas de changement, donc SMR insuffisant en deuxième ligne.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On l'adopte sur table ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, si vous voulez.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est comme vous voulez.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je veux bien.

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