



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 avril 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. ILARIS - Examen – Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons démarrer avec ILARIS.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Monsieur Ea en situation de conflit d'intérêts.

(M. le Pr Hang-Korng Ea rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci de vous joindre à nous pour l'évaluation d'ILARIS. Nous sommes désolés pour le retard qui est d'origine totalement technique, mais le problème est partiellement réglé. Nous allons pouvoir démarrer. Le dossier va nous être présenté par notre chef de projet, ensuite nous vous laisserons la parole et il y aura ensuite un temps d'échange avec la CT.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous allez réévaluer aujourd'hui le médicament ILARIS, canakinumab 150 milligrammes en solution injectable. Le canakinumab est un anticorps anti-interleukine 1 bêta. La réévaluation du jour porte sur l'indication de traitement symptomatique des patients adultes présentant des crises fréquentes d'arthrite goutteuse (au moins 3 crises au cours des 12 mois précédents) chez qui les anti-inflammatoires non stéroïdiens et la colchicine sont contre-indiqués, mal tolérés ou n'entraînent pas de réponse suffisante et chez qui les cures répétées de corticoïdes ne sont pas appropriées.

Pour cette indication, ILARIS a obtenu son AMM en 2013, l'avis d'instruction avait eu lieu en avril 2014 avec un renouvellement d'inscription en 2015. La CT avait conclu à un SMR important, une ASMR mineure dans la stratégie thérapeutique.

Il est à noter que le médicament ILARIS dans l'arthrite goutteuse est disponible en France depuis 2018 et le laboratoire revendique un maintien du SMR important et de l'ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

Je vais ici présenter la stratégie thérapeutique de la crise de goutte selon les recommandations françaises de la société de rhumatologie. Le Professeur EA reviendra dessus plus profondément et plus spécifiquement. Je vais juste vous rappeler qu'il faut faire des recherches de comorbidité afin d'adapter le traitement de première ligne, soit avec de la colchicine soit avec des corticoïdes soit avec des AINS et, en cas d'échec ou de contre-indication à ces traitements, on peut passer sur une deuxième ligne par inhibiteurs de l'interleukine 1.

Concernant les données qui avaient été évaluées et fournies par le laboratoire dans l'avis d'inscription, le périmètre du SMR était dans l'indication de l'AMM et les données disponibles étaient deux études de phase 3 de méthodologie identique qui étaient contrôlées versus un glucocorticoïde qui était l'acétonide de triamcinolone, randomisées en double aveugle chez 456 patients avec deux co-critères principaux qui étaient l'évaluation de la douleur à J3 et la probabilité de survenue d'une nouvelle crise dans les 12 semaines.

Sur ces deux critères, ILARIS avait montré sa supériorité par rapport à ce glucocorticoïde. Dans une phase d'extension de ces études en double aveugle, il y avait également la suggestion d'un maintien de l'efficacité d'ILARIS à 6 mois par rapport à ce glucocorticoïde. Je laisserai le Professeur Ea revenir également sur ces chiffres de survenue de nouvelles crises qui apportent quelques éléments en fonction de la demi-vie des produits.

Concernant la place dans la stratégie thérapeutique qui avait été décidée, « c'était chez le patient atteint de goutte en impasse thérapeutique pour le traitement des crises, ILARIS constitue un traitement de dernière intention qui ne doit être utilisé qu'après appréciation du besoin thérapeutique réel compte tenu de la probable efficacité du canakinumab et malgré le faible niveau de preuve de la démonstration de son efficacité et de ses possibles effets indésirables ».

Dans ce contexte, la CT de l'époque avait demandé des données compte tenu du faible niveau de preuve d'efficacité dans cette population et ses possibles effets indésirables. La commission souhaite disposer dans un délai de deux ans des données sur les caractéristiques des patients traités en France dans l'arthrite goutteuse sur la base d'une étude de cohorte.

L'étude post-inscription qui nous a été fournie est une étude transversale, non interventionnelle, rétrospective et descriptive qui est réalisée à partir des données du SNDS, en réponse à la demande de la CT de disposer de données concernant les caractéristiques des patients traités en France dans l'arthrite goutteuse.

Les critères d'inclusion pour participer à cette étude étaient que les patients devaient avoir au moins une hospitalisation ou un diagnostic principal d'hospitalisation lié à la goutte et/ou une ALD active associée à un code CIM-10 pour de la goutte et/ou une dispensation de colchicine et d'un traitement hypo-uricémiant qui pouvait être l'allopurinol, le fébuxostat, le benzbromarone ou le probénécide à n'importe quel moment.

Concernant les résultats, le nombre de patients traités par ILARIS en France en vie réelle sur une période de 2 ans a été de 15 patients pour l'indication d'arthrite goutteuse en ville. Concernant les caractéristiques sociodémographiques des patients, ils avaient un âge moyen de 63,5 ans, c'était majoritairement des hommes et les prescripteurs provenaient majoritairement de CHU. Il est à noter que c'est un médicament qui est à prescription hospitalière.

Concernant les traitements de crise que les patients avaient pu recevoir, tous les patients ont reçu des corticoïdes oraux, 14 patients avaient reçu de la colchicine, 12 avaient reçu des AINS et 15 patients de l'anakinra. Concernant les traitements de fonds, 11 patients ont reçu au moins une délivrance de fébuxostat et 6 à 10 d'allopurinol.

1 à 5 patients avaient un antécédent de maladie cérébrovasculaire et/ou d'infarctus du myocarde et/ou d'insuffisance rénale aiguë. Concernant les comorbidités, 13 patients avaient une hypertension artérielle et 1 à 5 patients avaient une insuffisance rénale chronique qualifiée comme modérée, sévère ou terminale et/ou une insuffisance cardiaque et/ou une insuffisance coronarienne et/ou un diabète.

Enfin, le dernier point qui a été évalué, ce sont les co-traitements d'intérêt pour lesquels les traitements standards de l'arthrite goutteuse sont contre-indiqués. Dans cette étude, on a remarqué que 6 à 10 patients étaient sous antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et 1 à 5 patients sous AVK, diurétique, IEC, lithium, statines et/ou vérapamil.

Concernant les points de discussion, dans l'avis initial, la population cible avait été estimée à 600 patients. Le nombre de patients identifiés dans cette étude est donc faible et peut s'expliquer par une sous-sélection des patients dans l'algorithme utilisé notamment en raison de la limite de 3 ans dans le critère d'inclusion pour une dispensation de colchicine et un traitement hypo-uricémiant, mais également par l'absence de variables disponibles pour mettre en évidence un manque d'efficacité ou une intolérance aux précédentes lignes de traitement. Il est également possible qu'il y ait des défauts de codage des sources médicoadministratives.

Autre point, nous n'avons pas l'identification des dispensations hospitalières alors que ce médicament est soumis à une prescription hospitalière. Il y a aussi un point important par rapport à l'avis initial, il y a un ajout d'un comparateur cliniquement pertinent, le KINERET, utilisé hors AMM.

Ce faible nombre de patients rend très compliquée l'interprétation des résultats de cette étude.

Je vais maintenant laisser la parole au Professeur EA, qui est rhumatologue et chef de service à l'hôpital Lariboisière.

M. le Pr EA. - Bonjour à tous. Je ne suis pas chef de service, je suis juste adjoint du service. Je fais un petit rappel sur la maladie. C'est une maladie qui est fréquente. La prévalence est estimée à 0,9 % en France, mais probablement sous-estimée dans la mesure où, dans les autres pays européens, on est plutôt autour de 2 %. Des résultats très récents menés par le Professeur Tristan Pascart montrent qu'en Polynésie française, la prévalence de la goutte atteint 15 % de la population dans ces îles. Cette prévalence est en constante augmentation depuis une dizaine d'années. Elle est bien sûr associée à de nombreuses comorbidités et c'est la présence de ces comorbidités qui va décider du meilleur traitement des crises.

Comme vous le voyez, de l'hypertension artérielle est retrouvée entre 60 % et 70 % des cas voire 75 % selon les études, l'obésité jusqu'à 70 %, le diabète jusqu'à 25 %, et surtout la maladie rénale chronique à un stade tardif. Si on prend le stade 4-5 on est autour de 15 % des populations de goutteux.

Une goutte mal traitée et les patients goutteux ont un risque de mortalité plus important, augmenté de 20 % par rapport à des patients non goutteux. Ce risque accru de mortalité n'a pas diminué sur ces 40 dernières années, avec une étude qui est parue récemment en 2024 qui a comparé deux cohortes de populations de goutteux entre les années 1980-2000 et les années 2000-2020. Le risque de surmortalité reste identique avec un risque encore plus accru chez les patients qui ont une goutte sévère avec un risque de mortalité cardiovasculaire qui est augmenté de 40 % alors que la mortalité globale est augmentée de 20 %.

C'est bien sûr une maladie qui est curable grâce au traitement hypo-uricémiant, mais seulement, quelles que soient les études que l'on regarde, dans tous les pays, seuls 30 % à 40 % des patients sont bien traités et peuvent être considérés comme guéris, ce qui veut dire que 60 % à 70 % des patients continuent à faire des crises inflammatoires. Les données actuelles sont très importantes, car il y a deux papiers récents qui montrent que les crises inflammatoires goutteuses sont associées à un risque d'événement cardiovasculaire et ce pendant au moins les 4 mois qui suivent une crise. Ce risque d'événement cardiovasculaire monte jusqu'à 70 % ou 90 % sur les deux études qui sont publiées récemment.

C'est donc une maladie qui est mal traitée. Les patients mal observants continuent à faire des crises inflammatoires et lorsque c'est mal traité, cela conduit à des complications responsables de handicaps.

Les crises inflammatoires sont associées à des événements cardiovasculaires. Fait important, il y a trois études très bien conduites, randomisées en double aveugle, multicentriques, qui ont montré que de faibles doses de colchicine à 0,5 milligramme par jour pendant un an diminuent, chez les patients qui ont des maladies coronariennes instables récentes avec un infarctus du myocarde qui date de moins de trente jours, les événements cardiovasculaires. C'est la première étude à gauche, où vous voyez qu'il y a à peu près 2 400 patients par bras avec un suivi sur 4 ans. Les patients qui ont reçu de la colchicine en plus du traitement optimal des maladies cardiovasculaires ont diminué de 23 % les événements cardiovasculaires sur le suivi.

À droite, il y a également une autre étude de grande ampleur avec 2 700 patients par bras et cette fois-ci, ce sont des patients qui ont des maladies coronariennes stables, sans événement cardiaque depuis plus de 6 mois, avec un traitement optimal de maladie cardiovasculaire et chez qui on adjoint ou non de la colchicine 0,5 milligramme par jour. Les résultats sont identiques voire plus importants encore chez les patients qui ont une maladie coronarienne stable avec un effet protecteur de 31 % des risques d'événement cardiovasculaire sur 5 ans de suivi.

Si on traite par la colchicine au long cours à 1 an, on diminue les événements cardiovasculaires chez des patients qui ont des antécédents importants de maladie cardiovasculaire, et ceux avec un traitement optimal des maladies cardiovasculaires.

Il y a eu le même résultat avec le canakinumab avec un nombre important de patients. Là, l'effet est un peu moins important. Cela diminue de 15 % le risque d'événement cardiovasculaire sur le suivi. Dans cette population, il y a des populations goutteuses dans les trois études, mais on n'a pas, en revanche, de résultats en sous-classe. Le traitement est maintenu pendant toute la durée du suivi avec une injection tous les trois mois, et cela diminue de 15 % le risque d'événement cardiovasculaire, mais c'est bien sûr associé à un risque d'infection. Vous voyez que les patients sous canakinumab ont plus de décès par infection sévère par rapport aux patients sous placebo. Il y a donc quand même des alertes sur le traitement continu du canakinumab.

La stratégie thérapeutique actuelle dans les crises de goutte, en l'absence de contre-indication, en première intention, c'est la colchicine, puis les anti-inflammatoires, les corticostéroïdes de préférence en injection locale sur l'articulation touchée.

En raison des différentes comorbidités importantes, en particulier chez les patients qui ont une maladie rénale de stade 3 ou 4, l'utilisation des AINS est bien contre-indiquée et chez les patients qui ont une maladie rénale de stade 4 ou 5, la colchicine est difficilement utilisable à dose optimale. Les patients sont obèses, hypertendus, diabétiques donc les doses répétées de corticostéroïdes à dose forte peuvent décompenser ces comorbidités, raisons pour laquelle les recommandations françaises, mais aussi internationales, préconisent d'utiliser les anti-IL-1.

Il y a deux anti-IL-1 qui sont actuellement disponibles, l'anakinra qui est le récepteur antagoniste recombinant de l'interleukine 1, qui bloque à la fois l'interleukine 1 bêta et alpha, et bien sûr le médicament que nous évaluons qui est le canakinumab, un anti-IL-1 bêta. Le canakinumab inhibe seulement l'interleukine 1 bêta alors que l'anakinra inhibe l'action de l'IL-1 alpha et bêta. La grande différence c'est que l'anakinra n'a pas d'AMM et que le canakinumab l'a, mais, en pratique courante, on utilise beaucoup plus l'anakinra.

Les données nouvelles sur le SNDS, avec 15 patients qui ont été traités sur 2 ans, n'apportent rien de plus que les données que nous connaissons déjà sur l'effet de blocage de l'IL-1 dans l'efficacité des crises de goutte et les deux essais randomisés de canakinumab ont pour moi clairement démontré l'efficacité de ce médicament dans les crises de goutte chez les patients qui étaient réfractaires aux traitements classiques.

Le choix du comparateur à l'époque était bien sûr l'acétonide de triamcinolone à 40 milligrammes, en une seule injection. La demi-vie de ce corticoïde retard est de 14 jours alors que celle du canakinumab est à plus de 28 jours. L'efficacité sur la crise est donc comparable, puisque l'évolution spontanée d'une crise de goutte c'est une semaine à 10 jours, mais en revanche, dans les deux papiers, lorsqu'ils disent que le canakinumab fait mieux que les corticoïdes dans la prévention des crises, il faut bien sûr l'interpréter avec beaucoup de bémols dans la mesure où, dans la prévention des crises, je dirais que dans les deux études le canakinumab a été comparé au placebo parce que la demi-vie du corticoïde était beaucoup plus courte que le médicament princeps.

Le critère qui était utilisé dans les deux études est un critère que l'on utilise habituellement dans les essais quand on évalue l'efficacité des crises de goutte. Concernant la tolérance, sur les nouvelles données, il n'y a pas eu de nouvelle alerte sur la tolérance de ce médicament au long cours. On sait qu'il y a le risque infectieux.

En conclusion, je dirais que le blocage de l'IL-1 est une cible importante parce qu'à la fois sur les données pré-cliniques et physiopathologiques, l'IL-1 joue un rôle majeur dans les crises inflammatoires microcristallines. Il y a actuellement deux possibilités pour bloquer l'IL-1, soit le récepteur antagoniste recombinant soit l'anticorps anti-IL-1 bêta par le canakinumab.

Les données épidémiologiques montrent qu'une crise de goutte est associée à des événements cardiovasculaires avec un risque qui persiste pendant 4 mois suggérant, pour nous, en termes pratiques, que lorsqu'on traite une crise de goutte, ce n'est pas une semaine, mais plutôt maintenir le traitement de la crise au-delà de 4 mois, ce qu'on fait d'habitude, de toute façon, puisque quand on prend en charge un patient qui a une crise de goutte, on traite la crise et après on introduit un traitement hypo-uricémiant et le traitement hypo-uricémiant est associé à une prévention de crise — généralement c'est la colchicine à faible dose pendant

au moins 6 mois — ce qui permet de couvrir cette période de risque d'événement cardiovasculaire.

Chez les patients où la colchicine ne peut être utilisée, on a besoin d'autres alternatives thérapeutiques et en particulier, si possible, un blocage de l'IL-1.

La disponibilité du canakinumab est importante. L'anakinra est très efficace, mais ce sont des injections quotidiennes et cela peut être responsable de réactions au point d'injection qui peuvent parfois être sévères et qui peuvent faire arrêter le traitement par les patients, ainsi que des réactions d'anaphylaxie possibles. La disponibilité d'un autre anti-IL-1 est donc importante pour ces patients qui sont intolérants à l'anakinra.

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

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT. - Merci de votre expertise. J'avais deux questions, la première est la suivante. Comment peut-on expliquer — et j'ai l'impression que ce n'est pas seulement franco-français — qu'une minorité de patients soit traitée correctement alors qu'il y a des traitements efficaces qui peuvent « guérir » la maladie ? C'est ma première question.

Deuxièmement, y a-t-il une différence d'efficacité entre l'anakinra et le canakinumab, même si je suis sûr qu'il n'y a pas eu de comparaison directe ? Comment expliquer, si j'ai bien compris, la préférence pour l'anakinra par rapport au canakinumab ?

M. le Pr EA. - Concernant la première question, qui est de savoir pourquoi seulement 30 % des patients sont correctement traités, en effet, ce n'est pas une caractéristique française, c'est dans le monde entier.

La raison est triviale. C'est que la maladie est mal enseignée et mal prise en charge. Le problème, ce n'est pas la disponibilité d'un traitement efficace, puisque les traitements hypo-uricémiants que l'on a, que ce soit l'allopurinol ou le febuxostat, sont très efficaces, et quand c'est bien pris par les patients et que les patients ont bien compris leur maladie, la problématique dans la goutte, c'est que la colchicine marche très bien et tous les patients savent que la colchicine calme leurs crises, mais ils ne connaissent pas la différence entre le traitement de la crise symptomatique et le traitement hypo-uricémiant curateur.

Tous les patients gouteux prennent le traitement anti-inflammatoire ou la colchicine pour la crise et ont finalement un traitement à la demande au moment des crises, et ne prennent pas de façon correcte et sont peu observants dans le traitement hypo-uricémiant au long cours. Des études récentes montrent que si on arrive avec une bonne éducation des patients et un suivi régulier — ce que l'on appelle une adaptation du traitement à la cible —, on arrive à guérir 95 % des patients, et que les 5 % qui ne sont pas guéris, ce sont des patients qui étaient intolérants au traitement hypo-uricémiant, et ce avec un suivi à 2 ans.

Une fois que le suivi est fini, on laisse partir les patients dans la nature, on les rappelle 5 ans plus tard et 5 ans plus tard, 80 % des patients restent encore à la cible et guéris. En fait, c'est un manque de prise en charge, une mauvaise prise en charge des patients, un manque de temps pour expliquer et bien faire comprendre la maladie.

Deuxièmement, pourquoi utilise-t-on plus l'anakinra au lieu du canakinumab et y a-t-il une différence d'efficacité entre les deux ? Vous avez répondu en posant la question, il n'y a pas d'essai comparatif face à face. Pourquoi utilise-t-on plus l'anakinra que le canakinumab ? Les crises de goutte sont des crises inflammatoires autolimitées. C'est-à-dire que même si on n'intervient pas, la crise s'arrête toute seule en une semaine à 10 jours. Le canakinumab a une demi-vie de 28 jours, un traitement tous les 3 mois, mais en fait je dirais qu'on utilise une « bombe atomique pour tuer une mouche ».

On expose les patients aux effets secondaires d'une inhibition prolongée des IL-1 alors que l'anakinra a vraiment une demi-vie adaptée à la maladie, puisque sa demi-vie est de 6 heures et on a une injection quotidienne avec une injection à la demande. Généralement, dans notre expérience, une à deux injections d'anakinra suffisent à stopper la crise et chez certains patients, une seule injection d'anakinra, lorsqu'elle est faite très précocement, en début de crise, suffit à arrêter les crises.

Bien sûr, la troisième raison de la préférence, c'est que le prix entre les deux médicaments n'est pas comparable du tout. Vous avez d'un côté 10 000 euros une injection, et d'un autre côté 30 euros l'injection pour une journée. Ce n'est pas le sujet de notre discussion, mais on prend quand même beaucoup en compte ce point.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Albert Trinh Duc ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Merci, Monsieur. Je voulais revenir sur la taille de l'effet dans l'étude princeps. Le maître symptôme de la crise de goutte, c'est la douleur. Quand vous avez une taille d'effet qui est de 10 millimètres sur une échelle qui monte jusqu'à 100, même si c'est statistiquement significatif, peut-on considérer cela comme quelque chose de pertinent ?

M. le Pr EA.- Il ne faut pas oublier que dans cet essai, ce sont des patients qui sont réfractaires aux autres traitements de la crise. Les patients ont déjà eu des traitements, soit par colchicine soit par AINS et ils continuent à avoir mal. Même si on n'a qu'une diminution de 10 millimètres, effectivement, cliniquement, pour les patients, il y a une différence. Quand vous passez de 5 à 4, les patients voient la différence.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Cela avait été évalué sur le plan de la qualité de vie et de la satisfaction des patients ?

M. le Pr EA.- Oui. Cela avait été évalué sur la qualité de vie avec une amélioration de la qualité de vie. C'était des critères secondaires avec une appréciation globale du patient, une appréciation globale du médecin, et surtout une appréciation sur leur qualité de vie, évaluée sur SF-36 et le questionnaire HAQ. Le SF-36 est passé, de mémoire, dans une autre étude, de 12 à 45, revenant à un niveau de SF-36 comparable aux patients à l'état basal avant la crise.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Clémence Basse ?

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- Bonjour. Ma question est plus concernant le risque infectieux des anti-IL-1. J'ai bien compris que l'anakinra est à une injection une fois par jour. En cas de crise de goutte, vous faites un ou deux jours et vous avez passé le cap pour gérer la

crise de goutte, et avec le canakinumab, c'est une injection tous les trois mois. Ma première question est de savoir, en pratique, combien d'injections vous feriez. C'est peut-être une seule, pour calmer la crise de goutte, j'imagine, mais du coup, le patient est exposé pendant un mois à un risque infectieux plus important.

Envisagez-vous de mettre une antibiothérapie préventive ? Comment empêcher ce risque infectieux que vous nous avez montré dans les données de vos slides et qui est pour moi le risque majeur ? On expose les patients pendant un mois à un risque infectieux. En pratique auriez-vous envie d'utiliser le canakinumab associé à une prévention infectieuse ? C'est ce qui m'interpelle et qui m'inquiète.

M. le Pr EA.- C'est vraiment le point de frein de prescription de ce médicament. C'est la raison pour laquelle il est très peu prescrit. On utilise volontiers beaucoup plus l'anakinra, où la gestion des effets secondaires est beaucoup plus simple dans la mesure où dès qu'on arrête, au bout de 6 heures, on n'a pratiquement plus de médicament. Il n'y a pas d'indication actuelle à faire un traitement préventif par antibiothérapie parce qu'on ne sait pas quel germe prévenir. Quand on regarde les complications infectieuses, c'est pratiquement des germes à la fois intracellulaires et extracellulaires, pas forcément des germes opportunistes. Par exemple, la tuberculose ne sort pas du tout. C'est équivalent.

Les complications infectieuses que je vous ai montrées sur l'étude, ce sont des patients qui ont eu du canakinumab pendant 5 ans, donc ce n'était pas une seule injection. Ce n'est pas pareil non plus. Ce sont des expositions très prolongées qui augmentent le risque infectieux. Chez les enfants qui ont des maladies autoinflammatoires périodiques, qui sont traités par canakinumab de façon prolongée et continue, il n'y a pas d'indication non plus à faire un traitement préventif par antibiotique. En fait, on gère le risque infectieux, on fait un screening pour être sûr que le patient n'a pas de déficit immunitaire et qu'on peut l'utiliser sans problème et lorsqu'on l'utilise, on surveille l'apparition de fièvre ou de complications infectieuses, et lorsque la complication arrive, on la prend en charge.

C'est exactement cela. Pour les patients goutteux, on ne va pas faire un traitement sur plusieurs années. Le plus important, c'est vraiment de couvrir cette période de risque d'événement cardiovasculaire qui suit une crise de goutte, et les études récentes suggèrent que ce risque accru d'événement cardiovasculaire au décours de la crise de goutte perdure jusqu'à 4 mois. Finalement, si vraiment ce risque cardiovasculaire est lié à l'inflammation persistante de bas grade et que l'IL-1 est impliquée dans ces événements cardiovasculaires, la logique du canakinumab avec une injection qui couvre 3 mois est adaptée par rapport à ce risque cardiovasculaire accru.

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Dominique Tregoures ?

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Dans la stratégie thérapeutique, vous n'avez pas parlé de la prévention des crises de goutte par des mesures diététiques et notamment en faisant perdre du poids aux personnes obèses ou en surpoids et en évitant des aliments riches en purines. Y a-t-il eu des études comparatives en faisant suivre un régime à ces personnes susceptibles de développer des crises de goutte ?

M. le Pr EA.- Il y a vraiment deux choses, dans la goutte. Il y a les traitements hypo-uricémiant et les traitements de crise. Le rôle alimentaire dans la maladie goutteuse, c'est l'hyperuricémie. C'est-à-dire que certains aliments peuvent monter un peu plus l'uricémie que d'autres. Les données récentes, en tout cas sur ces vingt dernières années, montrent que la régulation de l'uricémie est d'abord génétique. 70 % à 80 % de la variance de l'uricémie est régulée par la génétique et 20 % seulement est dépendant de l'alimentation. Il y a les aliments qui font monter l'uricémie et les aliments qui déclenchent les crises. Il y a certaines études qui suggèrent que certains aliments peuvent déclencher des crises, mais ces aliments sont dépendants des patients. Ils sont vraiment non spécifiques.

Certains patients vont dire « quand je mange des tomates, je fais une crise tout de suite », ou « quand je bois du vin blanc, je déclenche une crise tout de suite », mais le mécanisme physiopathologique sous-jacent n'est actuellement pas connu. Le régime alimentaire, au mieux, peut diminuer un tout petit peu l'uricémie, mais toutes les études récentes montrent que même si vous diminuez de façon drastique tous les aliments qui contiennent des purines et qui peuvent faire monter l'uricémie, vous ne changez qu'au maximum 0,1 micromoles par litre l'uricémie donc cela ne permet pas du tout de mettre un patient goutteux avec une uricémie à la cible.

Les données sont maintenant assez fortes. La part génétique est importante. La part alimentaire, c'est 20 %. Chez un patient qui a des prédispositions génétiques, l'aliment multiplie le risque de goutte. Ce n'est pas additif, c'est multiplicatif, mais c'est multiplicatif sur l'uricémie, et ce n'est pas sur les crises. Il n'y a pas l'étude qui a évalué le régime alimentaire et la prévention de crise, surtout sur l'uricémie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci beaucoup pour toutes vos réponses à nos questions et pour vos présentations très claires. Le chef de projet a-t-il des commentaires à faire avant que nous ne votions ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y a juste le point qui a été rappelé longuement dans cette présentation, à savoir de prendre en compte la présence d'un nouveau comparateur cliniquement pertinent qui n'avait pas été pris en compte dans le vote d'inscription d'ILARIS, donc l'anakinra, qui est utilisé en hors AMM. C'est quand même le point important puisqu'une ASMR IV avait été notée en 2014. Je pense que c'est un élément important.

M. le Pr COCHAT, Président.- Absolument. Écoutez, Monsieur, merci beaucoup. Nous vous souhaitons une bonne journée.

M. le Pr EA.- Si je peux juste dire un dernier mot de conclusion avant de partir et de vous laisser travailler tranquillement, pour nous, le blocage de l'interleukine 1 bêta, c'est vraiment une alternative la plus importante dans la physiopathologie de la goutte, et l'anakinra est pour l'instant le meilleur bloqueur dans cette indication, mais nous avons besoin d'une alternative chez les patients intolérants à ce médicament. Pour l'instant, la seule alternative disponible, c'est le canakinumab.

M. le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il beaucoup de patients intolérants à l'anakinra et tolérants normalement au canakinumab ?

M. le Pr EA.- En tout cas, personnellement, je n'ai jamais prescrit de canakinumab. Les collègues qui l'ont prescrit en raison de l'intolérance disent que cela se passe bien.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup. Au revoir.

(M. le Pr Hang-Korng Ea quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Hugues ?

M. le Pr BLONDON, membre de la CT.- Bonjour à tous. À l'écoute de ce dossier, j'ai l'impression qu'au-delà de l'efficacité, ce médicament pose quand même le problème de la balance bénéfice/risque, notamment du fait du surrisque infectieux prolongé qui paraît important. D'autre part, le bénéfice potentiel cardiovasculaire est parfaitement putatif et absolument pas démontré dans cette situation.

M. le Pr COCHAT, Président.- Sur le deuxième point, je suis d'accord. Sur le premier, je ne sais pas s'il y a vraiment une grosse différence démontrée avec l'anakinra et je ne vois pas bien sur quoi il reposerait non plus.

M. le Pr BLONDON, membre de la CT.- La prolongation de l'effet au-delà de la période utile.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- La durée d'action. C'est ce qu'il a dit.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- L'anakinra a-t-il fait une demande d'AMM, ou ne veut-il pas venir sur ce terrain ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Il n'y a pas de demande, a priori.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il n'a pas fait de demande sur cette indication.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur la demande qui avait été faite par la CT d'obtenir des données complémentaires de prescription, et la réponse du laboratoire qui est allé chercher des données dont la source m'apparaît inadaptée par rapport au fait que c'est un médicament de prescription hospitalière. Le SNDS ne dispose pas de ces données. On ne fait rien par rapport à l'inéquation de la réponse par rapport à la demande ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il faut sûrement que soit marqué dans l'avis que la demande n'a pas été respectée et ne répond pas aux attentes de la commission, mais malheureusement, on ne peut pas faire beaucoup plus pour statuer là-dessus. Les données hospitalières n'étaient pas récupérables dans cette indication exactement. C'est un médicament qui a plusieurs indications. En sachant qu'il n'est pas inscrit sur la liste en sus, il est très compliqué, voire impossible, d'extraire ce genre d'informations.

M. le Pr COCHAT, Président.- On a quand même un effectif de patients par rapport à ce que l'on aurait souhaité qui est réduit à peau de chagrin, ce que je peux comprendre.

M. le Dr LACON, membre de la CT.- Dans un délai qui est quand même hyper long.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils auraient pu faire une étude de cohorte. Je ne comprends pas pourquoi vous dites que ce n'est pas possible. Ce n'est pas possible si on utilise des données médicoadministratives, mais si on décide de faire une étude pharmacoépidémiologique, ils avaient le temps.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Disons que le médicament n'est pas prescrit, surtout.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est ce que je voulais vérifier. Comment pouvons-nous être sûrs qu'il n'est pas prescrit vu ce que nous avons comme informations et la source qui est utilisée ?

M. le Pr COCHAT, Président.- On ne peut pas le savoir.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- L'expert a l'air de dire que la prescription est rare.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui. Lui, a priori, n'en a pas prescrit. Je passe la parole au chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Pour le déni, il faut savoir que le médicament est disponible seulement depuis 2018. Le prix a été négocié seulement en 2018. L'évaluation a été faite en 2014, mais il y avait 4 ans en moins.

M. le Pr COCHAT, Président.- Quand même, cela fait 6 ans.

Un chef de projet, pour la HAS.- Tout à fait. Pour la possibilité de faire des études, la demande initiale de la CT, c'était aussi le nombre de patients traités en France donc quelque chose d'assez exhaustif. Ce n'était pas uniquement les caractéristiques des patients traités.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui mais même si on veut le nombre, on peut essayer de s'y prendre en interrogeant les hospitaliers puisque c'est une prescription hospitalière. On aurait pu imaginer faire une enquête auprès de services de rhumatologie français. Non ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Ils ne l'utilisent pas. Il le dit lui-même.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est un expert qui le dit. Il n'est pas représentatif de tous les rhumatologues.

M. le Pr COCHAT, Président.- On ne sait pas, je pense, tout simplement. L'utilisation hospitalière, on ne la connaît pas.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, on n'a pas de données, donc on ne peut pas conclure sur des données. Cela ne se fait que sur avis d'expert.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- On peut quand même imaginer que si le laboratoire savait que les prescripteurs hospitaliers le prescrivaient *larga manu*, ils auraient donné les informations pour qu'on le sache.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais c'est une hypothèse. Hugues, je suis désolé, nous allons nous arrêter là, il faut que nous avançons.

M. le Pr BLONDON, membre de la CT.- Cela concerne le vote.

M. le Pr COCHAT, Président.- Alors vas-y.

M. le Pr BLONDON, membre de la CT.- C'est juste pour savoir s'il ne faut pas restreindre le périmètre à l'intolérance à l'anakinra, comme le suggérait l'expert.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous n'avons aucune donnée là-dessus. On est dans le flou.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous ne pouvons pas. Par contre, nous proposons ce qu'a dit le chef de projet. ILARIS avait une ASMR IV dans la stratégie, mais à cette époque, nous n'avions pas tenu compte du comparateur pertinent anakinra. Je pense qu'il faut l'introduire même s'il est hors AMM, et faire une ASMR V dans la stratégie qui inclut l'anakinra.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Par ailleurs, Pierre, on ne peut pas laisser un SMR important. Ce n'est pas possible.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Est-ce qu'on ne peut pas mettre un SMR modéré ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Je ne sais pas. Avons-nous des éléments pour le dégrader ? Personnellement, je ne trouve pas trop.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Ils ne répondent pas à la question posée par la CT.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- On n'avait pas la notion du risque infectieux.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai. Je vous propose de revoter le SMR et l'ASMR et de voter l'ISP, en vous demandant simplement de voter l'ASMR dans la stratégie qui inclut anakinra, donc avec une logique d'ASMR V.

M. DIATTA, pour la HAS.- Si vous mettez dans la stratégie, cela suffit, puisqu'il y a anakinra.

M. le Pr COCHAT, Président.- On le rappellera quand même.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je voulais simplement rappeler que dans la réévaluation du SMR, nous n'avons pas repris la discussion qu'il y avait eu au départ. Il me semble difficile de toucher le SMR. Rediscuter l'ASMR me paraît pertinent. Nous n'étions pas dans la disposition de discuter du SMR aujourd'hui.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui. L'élément de tolérance qui vient d'indiquer Patrick n'est pas faux non plus. Moi, je suis de ton avis, je n'ai pas envie d'y toucher.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Est-ce qu'il n'avait pas été pris en compte la première fois ? Je ne sais pas.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- La place dans la stratégie thérapeutique fait quand même partie du SMR. On a quand même pas mal discuté de la place par rapport à anakinra qui manifestement est aussi beaucoup utilisé.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Avec une demi-vie beaucoup plus courte et donc un risque infectieux qui est minoré, certes théorique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je propose que nous passions au vote, Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant l'ISP, il y a 22 voix contre l'ISP. Pour le SMR, il y a 11 voix pour un SMR important et 11 voix pour un SMR modéré. Il y a 22 voix pour le niveau d'ASMR V.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'avais voté un SMR important. Merci.

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