



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. REVESTIVE - Examen — Réévaluation SMR et ASMR / Extension d'indication

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour.

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 le Professeur Bigard ou le Professeur Hugot en situation de conflit d'intérêts.

(M. le Pr Jean-Pierre Hugot et M. le Pr Marc-André Bigard rejoignent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Nous allons voir ensemble le dossier de REVESTIVE avec plusieurs indications et plusieurs situations. Le dossier va vous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous passerons la parole aux deux experts, Monsieur Bigard, peut-être en premier chez l'adulte et Monsieur Hugot chez l'enfant. En interne, il y aura deux experts aussi, Hugues Blondon et Sylvie Chevret.

Je passe la parole au chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Je vais présenter la réévaluation de REVESTIVE 1,25 et 5 milligrammes chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 an. Le REVESTIVE est du teduglutide qui s'injecte en sous-cutané. C'est un analogue de synthèse du GLP-2 humain. Il est inscrit en ville et à l'hôpital.

Au niveau de l'AMM, il est indiqué dans le traitement des patients de 4 mois d'âge gestationnel corrigé et plus présentant un syndrome du grêle court. Les patients doivent être en état stable après la période d'adaptation intestinale ayant suivi l'intervention chirurgicale.

Chez l'adulte, l'AMM date de 2012. Ensuite, il y a eu une extension d'indication chez l'enfant âgé de 1 an et plus et chez l'adolescent en 2017 puis, en 2023, chez l'enfant de 4 à 12 mois d'âge gestationnel corrigé.

Au niveau des revendications du laboratoire pour cette réévaluation, il y a une demande du maintien du SMR important, un maintien de l'ASMR III et d'un ISP. Il n'y avait pas d'ISP dans les avis initiaux.

Au niveau de la stratégie thérapeutique, on a la nutrition parentérale à domicile, les soins de support et plus ou moins le teduglutide, et par la suite, plus ou moins la chirurgie, notamment l'allongement du grêle chez l'enfant.

Au niveau du rappel de l'évaluation initiale chez l'adulte qui date de 2014, on avait quatre études : deux études de phase 3 de supériorité versus placebo, randomisées en double aveugle, qui évaluaient l'efficacité et la tolérance après 24 semaines de traitement et deux études d'extension du suivi chez les patients ayant terminé les études de phase 3.

Au niveau des résultats, on avait une réduction du volume de perfusion d'au moins 20 % et possiblement une réduction de 1 jour de la NP dans une des deux études, l'autre étant ininterprétable. Il n'y avait pas de données sur la réduction des symptômes digestifs ni sur les

complications associées à la NP (infections et thromboses veineuses liées au cathéter, complications métaboliques, et altération des fonctions hépatiques). Il y avait aussi peu de données disponibles sur le sevrage en NP.

La commission avait accordé un SMR important, une ASMR III et pas d'ISP.

Au niveau de la stratégie thérapeutique, il est utilisé chez les patients ayant un syndrome du grêle court après une phase d'adaptation de 6 à 12 mois et pour lesquels les possibilités d'adaptation et d'hyperphagie compensatrice n'ont pas permis d'obtenir le sevrage de la NP.

À l'issue de cette évaluation par la commission chez l'adulte, la commission avait souhaité obtenir des données à long terme sur REVESTIVE, notamment la fréquence de sevrage de la NP, la fréquence des complications liées à la NP, la survie, la tolérance du médicament, en particulier la survenue de cancers digestifs, mais aussi des données sur la qualité de vie.

Au niveau des données disponibles chez l'adulte, le laboratoire a fourni une étude interventionnelle de phase 3, qui était une étude monobras et en ouvert et qui évaluait l'efficacité et la tolérance après 52 semaines supplémentaires, et aussi quatre études réalisées en conditions réelle d'utilisation, à savoir :

- un registre international dont l'objectif était l'évaluation de la tolérance avec une cohorte comparative, descriptive et prospective
- une cohorte observationnelle française à 6 mois, descriptive, rétrospective sur dossiers patients ;
- une étude observationnelle française, EQUATIVE, descriptive et comparative qui évaluait principalement la qualité de vie et secondairement l'efficacité du teduglutide ;
- une cohorte observationnelle française, MUSIC 1A, une cohorte adulte, descriptive, rétrospective sur dossiers patients et monocentrique qui évaluait également l'efficacité et la tolérance du teduglutide.

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a présenté aussi des études issues d'une revue de la littérature, mais ces données n'apportaient pas beaucoup d'informations cliniques supplémentaires pertinentes.

Au niveau des conclusions chez l'adulte, concernant ce qu'avait souhaité obtenir la commission, les données présentées, y compris celles en France, ne répondent que partiellement à ces enjeux. Les résultats doivent donc être interprétés en tenant compte des limites méthodologiques importantes des études. Au niveau des résultats, au niveau du sevrage et de l'efficacité, REVESTIVE permet de diminuer le volume de perfusion d'au moins 20 % voire d'obtenir un sevrage chez quelques patients. Au niveau des complications liées à la NP, il n'y a pas de preuve solide de réduction. Au niveau de la qualité de vie, on a l'étude EQUATIVE et aussi une réduction du volume de NP d'au moins 20 % chez certains patients, ce qui améliore la qualité de vie donc une journée de NP évitée par semaine.

Au niveau du profil de tolérance du teduglutide, il y a des événements indésirables fréquents, mais de gravité modérée. Il n'y a pas de cancer colorectal observé, mais des polypes qui nécessitent une surveillance régulière des patients traités.

En termes de survie, il n'y a pas eu de preuve d'un allongement. Aucun nouvel essai contrôlé randomisé n'a été fourni par le laboratoire.

Au niveau de l'enfant de plus de 1 an, l'avis date de 2017. On avait comme données disponibles une seule étude de phase 3 qui était non randomisée et en ouvert, donc de faible niveau de preuve, qui suggérait, comme chez l'adulte, un sevrage et une diminution du volume de perfusion. Il y avait un SMR important, une ASMR III et pas d'ISP. La commission avait souhaité disposer des mêmes données chez l'enfant que chez l'adulte.

Chez l'enfant, le laboratoire a fourni quatre études interventionnelles :

- une étude de phase 3 sans groupe contrôle, multicentrique, prospective, qui évaluait l'efficacité, la tolérance et le profil pharmacodynamique et pharmacocinétique après 24 semaines de traitement ;
- une étude de phase IV monobras et monocentrique après 48 semaines de traitement ;
- deux études de tolérance qui étaient non-comparatives, donc une étude de phase 3 de tolérance qui évaluait la tolérance jusqu'à 168 semaines supplémentaires chez les enfants qui avaient terminé l'étude précédente, et une autre étude de phase 3, monobras, monocentrique, évaluant la tolérance et la sécurité d'emploi jusqu'à 46 mois supplémentaires.

Il y avait aussi deux études d'utilisation en pratique clinique non comparatives, une cohorte observationnelle française, MUSK-01, la cohorte enfant cette fois, descriptive, analytique, rétrospective sur dossiers patients et monocentrique qui évaluait l'efficacité et la tolérance du teduglutide, et le registre international cohorte globale « enfants », une étude qui est toujours en cours qui est une cohorte descriptive, prospective, évaluant également la tolérance et l'efficacité du teduglutide.

Au niveau des complications chez l'enfant, les nouvelles données chez l'enfant dont les résultats sont peu robustes répondent partiellement à ces enjeux. Elles sont peu robustes à cause du schéma d'étude, de la taille des effectifs et du fait que ce ne soit pas des essais randomisés. Le teduglutide est un traitement à la nutrition parentérale qui réduit chez certains enfants la fréquence de la NP voire, rarement, permet d'obtenir un sevrage, mais l'association de ces deux traitements augmente les risques et les conforte. Il n'y a pas de nouveaux effets indésirables graves ni attendus, en particulier pas de cancers digestifs chez les enfants, mais comme chez l'adulte, la survenue de lésions bénignes du tube digestif implique une surveillance par des coloscopies itératives.

Les effets indésirables sont de gravité modérée, mais fréquents, et peuvent conduire à l'arrêt du traitement. Par ailleurs, il n'y a pas d'effet sur la morbidité établie. Au niveau de la survie, il y a une réduction établie des complications liées à la NP. Il y a un faible impact attendu sur le parcours de soins pour la majorité des enfants, sauf en cas de sevrage, mais

pour un nombre limité d'enfants qui ne pourraient être sevrés spontanément ou chirurgicalement.

Il y a une amélioration de la qualité de vie chez l'enfant en réduisant la durée et le nombre de perfusions. Au total, l'apport du teduglutide dans la stratégie est réel, mais modeste chez l'enfant.

Au niveau des points de discussions, il y a :

- le fait que le critère de jugement le plus pertinent serait plutôt le sevrage, parce que dans les études il y avait toujours la réduction de 20 % du volume de NP, mais la réduction du volume de NP améliore par contre la qualité de vie de certains patients ;
- le faible niveau de preuve des nouvelles données (faibles effectifs, absence de groupe contrôle ou d'ajustement entre les groupes) ;
- le fait que chez une majorité des patients, REVESTIVE se surajoute à la NP, d'où une augmentation des contraintes (perfusions, injections, consultations de surveillance), ainsi qu'une augmentation des effets indésirables sans qu'un sevrage ne soit généralement obtenu.

Au niveau du profil de tolérance, il n'y a pas d'effet indésirable grave ou inattendu, en particulier pas de cancer du côlon, mais une surveillance nécessaire et des effets indésirables fréquents, comme dit précédemment. Chez l'enfant particulièrement, chez 80 % d'entre eux, le syndrome s'améliore du fait de la capacité de croissance du grêle lors des premières années de vie et cela jusque 6 ans. La réduction du nombre de perfusions hebdomadaires attendue est très faible, peut-être un jour de NP en moins par semaine. Les gains attendus en termes de sevrage et de qualité de vie sont donc modestes, que ce soit chez l'enfant ou chez l'adulte.

Au niveau des experts, pour ce dossier, il y avait le Professeur Hugot, le Professeur Bigard et le Professeur Chevret. Je laisse donc la parole aux experts.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci. Je propose que Monsieur Bigard prenne la parole en premier.

M. le Pr BIGARD. - Bonjour. On a l'impression qu'on est revenu un peu, en 2024, au dossier de 2014, parce qu'on n'a pas beaucoup d'élément supplémentaire vraiment percutant dans les études versus placebo par rapport à 2014. En 2014, le dossier était un bon dossier, mais sur un nombre de patients assez faible puisque l'étude randomisée principale, c'était 86 patients et 6 mois de suivi, qui a été suivie par un suivi en ouvert où il y avait plus de 88 patients, et on a actuellement le suivi d'une partie de ces patients. On n'a plus que 14 patients suivis pendant 12 mois. Que nous disent ces 14 patients ? Qu'il y a une démonstration d'un maintien de l'effet du teduglutide. On n'avait pas trop de raison de douter puisqu'on avait quand même déjà jusqu'à 24 ou 30 mois de traitement antérieur.

Les données observationnelles sont intéressantes, elles donnent surtout l'impression qu'on peut passer des essais randomisés à la pratique avec un effet qui se maintient, un effet qui arrive chez certains patients et pas chez d'autres sans qu'on puisse vraiment savoir quels patients vont répondre. On a un peu les facteurs favorisants, c'est-à-dire si le colon est en

continuité, si les patients ont un très bon apport calorique au départ, mais c'est très difficile de voir quels sont les patients qui vont bénéficier le plus de ce traitement.

On s'aperçoit également qu'il y a assez peu de patients qui sont mis sous traitement dans les centres de référence, puisqu'on a l'avantage d'avoir un nombre limité de centres qui traitent les nutritons parentérales à domicile. Par exemple, dans Beaujon, il n'y a que 17 % des patients qui ont débuté le teduglutide parmi leur cohorte de 300 patients. Pourquoi ces patients et pas d'autres ? Ils étaient généralement plus jeunes, ils avaient une longueur de grêle inférieure, mais cela ne nous permet pas de bien sélectionner les patients qui vont être mis sous ce traitement.

Il faut attirer notamment l'attention sur le problème des polypes. Ils n'étaient pas très attendus à ce point-là. Il y a un certain nombre de polypes au niveau de l'estomac et du duodénum, soit des polypes hyperplasiques a priori sans danger, soit des polypes adénomateux avec un risque éventuel de dégénérescence. On n'en a pas vu sur les dernières années. On sait qu'on a un effet trophique sur toute la muqueuse intestinale, sur la muqueuse du grêle — donc on surveille le duodénum, mais surveiller le reste du grêle c'est difficile — sur la muqueuse du tractus biliaire et également les cellules pancréatiques. On a un effet trophique sur tout le tube digestif et on ne connaît pas, à long terme, ce que cela peut engendrer comme problème.

Par contre, cela implique une surveillance de ce que l'on peut faire, c'est-à-dire essentiellement de l'estomac et du duodénum. L'estomac, c'est assez difficile pour les patients parce que ce sont des patients qui ont souvent eu un parcours compliqué, avec de multiples endoscopies ou gestes chirurgicaux, et qui n'aiment pas beaucoup qu'on leur fasse des surveillances itératives. Ce n'est donc pas facile à faire accepter pour ce type de patients.

Je pense que ce traitement est efficace. Il apporte une réduction du volume de perfusion, il apporte, dans certains cas, un arrêt de cette perfusion nocturne au long cours avec une nécessité de poursuivre le traitement. Cela veut dire que ce serait un traitement à vie pour les patients avec quelquefois des effets indésirables, notamment au niveau des points d'injection, qui ne sont pas forcément indolores. Il y a donc un bénéfice, mais qui est relativement modeste et la nécessité d'une surveillance pour les patients qui est assez préoccupante, en tout cas du point de vue des patients, je pense.

Je vous remercie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Monsieur Hugot ?

M. le Pr HUGOT.- Bonjour à tous. Je suis pédiatre et en pédiatrie, la question est un peu différente de l'adulte parce que le teduglutide est, comme vous le savez, une hormone qui va induire la croissance de l'intestin grêle et donc augmenter la taille des villosités et en pédiatrie, contrairement à l'adulte, l'intestin grêle a tendance à grandir pendant sa croissance. Chez nous, le problème du grêle court est un problème qui est essentiellement néonatal. Je ne parle que du grêle court qui implique une nutrition parentérale parce que les grêles courts qui n'impliquent pas de nutrition parentérale ne sont pas du tout l'objet de ce médicament. Nous ne parlons donc que de grêles courts dépendants d'une assistance nutritionnelle parentérale.

La grande majorité des enfants sont pris en charge dès la naissance ou dans les tout premiers mois de vie. C'est vraiment un problème de néonatalogie qui va durer jusqu'à la suite de leur vie, dans l'enfance et éventuellement l'âge adulte. On peut dire que 80 % ou 90 % des cas sont des tout petits enfants qui naissent avec un grêle entre 1,5 mètre et 2,5 mètres selon l'âge gestationnel et ce grêle va grandir jusqu'à 4 ou 5 mètres avec le temps et la croissance se fait essentiellement dans les premiers mois de vie, un petit peu moins dans la première année, un peu moins dans les premières années et un peu moins après. Au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la période néonatale, les capacités de croissance du grêle vont diminuer et donc la probabilité de sevrage va s'atténuer petit à petit progressivement.

Ce qu'il faut comprendre, c'est qu'en fine, on va sevrer de l'ordre de 80 % ou 90 % des enfants avec le temps de manière spontanée, avec notre prise en charge bien entendu, mais sans autre traitement. On a 10 % à 20 % des enfants qui vont avoir des difficultés de sevrage et c'est pour ceux-là qu'on va avoir besoin de compléments thérapeutiques en dehors de l'évolution naturelle de la maladie pour essayer d'arriver à ce sevrage et de passer les enfants autonomes sur le plan digestif à l'âge adulte. Pour cela, il y a deux techniques chirurgicales - je ne rentrerai pas dans les détails -, c'est la bipartition ou le STEP et il y a le teduglutide qui est donc une option qui sert à augmenter la croissance du grêle et à faire un peu l'équivalent de ce qu'il se passe naturellement dans les premières années de vie.

Le problème du teduglutide est d'arriver à sevrer un peu plus d'enfants qui sont naturellement sevrés spontanément pour qu'ils ne dépendent plus de la nutrition parentérale. En fait, c'est tout le problème de ce médicament, il est souvent évalué en termes d'efficacité sur la réduction de la nutrition parentérale donc en termes de volume, de calories ou de journées de perfusion, mais vraiment, ce qu'on attend de lui, c'est finalement de sevrer les enfants puisque quelque part, avoir deux heures de moins de branchement par nuit ou une journée de moins de branchement par semaine, certes, c'est important pour la qualité de vie, mais ce n'est pas révolutionnaire dans le parcours de soins, dans la diminution des risques et des complications de la nutrition parentérale qui sont, je vous le rappelle, rapportés essentiellement aux cathéters centraux (les septicémies et les complications hépatiques de la nutrition parentérale qui sont bien connues).

Du coup, l'évaluation porte sur le fait de savoir si le médicament peut vraiment sevrer. Je crois que c'est là-dessus qu'il faut vraiment discuter. Après, sur l'autre question qui est de savoir si le médicament apporte une réelle amélioration de la qualité de vie, c'est vrai que là, il y a moins de discussion.

La stratégie thérapeutique, c'est d'essayer d'arriver au sevrage, en sachant que le sevrage spontané est très fréquent — c'est la grande majorité des cas — qu'il y a un comparateur qui est la chirurgie d'allongement qui n'a jamais été utilisé dans les essais. Je peux comprendre qu'on ne fasse pas d'essais randomisés du médicament contre chirurgie, ce n'est pas choquant, et en plus ce ne sont pas forcément les mêmes populations qui vont bénéficier les deux.

Pour le sevrage, je vous l'ai dit, il y a 10 % à 20 % des enfants qui peuvent en bénéficier donc on peut estimer qu'il y a à peu près 150 nouveaux cas en France de syndrome du grêle court de l'enfant, ce qui veut dire quelques cas par an qui vont bénéficier de ce traitement en termes de sevrage.

Maintenant, si on parle en termes de réduction du nombre de perfusions ou de la durée des perfusions, les deux tiers des enfants dans les essais rapportés dans le laboratoire et dans le registre de suivi au long terme bénéficient du traitement en termes de diminution des besoins nutritionnels hebdomadaires. C'est sûr qu'en termes de qualité de vie, il y a un mieux dans la majorité des cas. En termes de modification réelle du parcours de soins, il y a un bénéfice qui n'est réel que pour les enfants sevrés, c'est-à-dire une dizaine par an à tout casser, pas beaucoup plus.

En termes de parcours de soins global, d'un point de vue prise en charge de tous les enfants au syndrome de grêle court, comme de toute façon la grande majorité des enfants vont nécessiter une nutrition parentérale assez prolongée et peu modifiée par l'utilisation du produit, cela ne révolutionne pas le parcours de soin, la prise en charge, le tout pour la collectivité, ni l'organisation des soins au niveau national, etc.

Tout cela est pris en charge par des centres spécialisés pédiatriques, il y en a six en France, donc ce sont vraiment des choses qui sont bien codifiées et qui coûtent relativement cher,

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis désolé, mais en commission de transparence, on ne peut pas aborder les problèmes de prix des médicaments.

M. le Pr HUGOT.-

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, le critère de jugement ne doit pas reposer sur le prix, je suis désolé.

M. le Pr HUGOT.-

En termes de tolérance, cela a déjà été dit, je ne vais pas revenir dessus, il y a des effets secondaires qui sont relativement fréquents, y compris des douleurs au point d'injection qui peuvent gêner un peu l'utilisation chez les tout petits. Dans les registres de vraie vie, il y a à peu près 15 % des enfants qui ont arrêté le traitement du fait d'effets secondaires, donc ce n'est pas complètement négligeable. Le traitement implique une surveillance qui est un peu plus lâche chez les enfants que chez les adultes dans les recommandations, mais qui revient à celle des adultes au moment de l'adolescence.

Pour finir, en conclusion, l'impact sur la mortalité est quasi nul. La mortalité du grêle chez l'enfant aujourd'hui est de 1 % ou 2 %. La morbidité est relativement faible puisque finalement le syndrome du grêle court persiste chez la majorité des enfants qui sont traités. Concernant l'impact sur l'organisation des soins, je vous l'ai dit, il y a très peu de choses. La qualité de vie, c'est réel, mais relativement modeste. Vous allez gagner une journée de branchement par semaine.

Concernant la place du médicament, comme je vous l'ai dit, les enfants peuvent bénéficier de temps en temps d'un sevrage. La différence par rapport à l'adulte, c'est que le sevrage est plus long. La période d'adaptation après la prise en charge chirurgicale du grêle court est plus longue puisque les enfants n'ont pas d'hyperphagie compensatrice du fait qu'ils sont en train de développer leur oralité et que, quelque part, ils ont des troubles de l'oralité induits par la chirurgie, la prise en charge et l'absence d'alimentation, ce qui fait que le temps d'apprendre à manger va reporter un peu la durée de sevrage, comparé aux adultes. Les adultes sevrés se font entre 6 et 12 mois. Chez l'enfant, c'est plutôt entre 12 et 24 mois.

La population cible, ce sont les enfants en théorie adaptés, donc après 6 ou 8 ans puisqu'il faut un certain temps pour que le grêle grandisse. Dans les recommandations de l'AMM, c'est plutôt après 1 an de stabilité des apports, ce qui n'est pas déraisonnable non plus. Il faut arriver à trouver une solution.

Enfin, chez les enfants de moins de 1 an, qui étaient une demande d'extension d'AMM, il y a très peu de données, il y avait 9 enfants de moins de 1 an rapportés dans les études avec 3 enfants qui n'avaient pas été jusqu'à la fin de l'étude. L'âge moyen de ces enfants était de 9 à 10 mois donc ce n'était pas très différent des 12 mois pour lesquels il y a une AMM. Les enfants sont rarement stabilisés à l'âge de 9 ou 10 mois d'un point de vue pratique.

Concernant la qualité de vie, honnêtement, pour un bébé, être branché une ou deux heures de plus par jour, cela ne change pas grand-chose et en général, pour ces enfants, du fait de la dépendance à la volémie, on ne propose pas vraiment de période de débranchement une journée par semaine. Tout du moins, ce n'est pas habituel ou le plus fréquent. En termes de qualité de vie chez le nourrisson de moins de 1 an, c'est quand même plus discutable et en termes de sevrage, on n'a pas eu le temps de voir s'il y avait un sevrage spontané donc c'est encore plus discutable.

Je suis prêt à répondre à vos questions si vous le souhaitez.

M. le Pr COCHAT, Président. - Auparavant, nous allons écouter Hugues Blondon et Sylvie Chevret.

M. le Pr BLONDON, membre de la CT. - Bonjour, je vous rappelle que ce dossier porte essentiellement sur une réévaluation de la prise en charge chez l'adulte et chez l'enfant et sur une extension d'indication chez le nourrisson. Je ne parlerai que de la réévaluation pour rappeler très brièvement que le teduglutide est le premier et à ce jour le seul entéropeptide qui soit utilisé en clinique dans le syndrome du grêle court et que c'est à ce titre, probablement, qu'il y a eu en 2014 une valorisation qui a été bonne puisque, sur des données un peu préliminaires qui montraient qu'il y avait un effet réel sur la diminution des besoins de nutrition parentérale dans le cadre d'un syndrome du grêle court, il avait été accordé une ASMR III.

Néanmoins, à cette date-là, la commission avait demandé d'être destinataire de données supplémentaires pour conforter le bénéfice attendu de ce médicament et notamment des données en termes de sevrage de la nutrition parentérale, car comme cela vient d'être rappelé, c'est finalement le point important qui infléchit l'histoire naturelle de la maladie pour les personnes, et également en termes de morbidité.

Pour cela, on dispose essentiellement de données de registres des cohortes prospectives ou rétrospectives qui sont assez exhaustives et qui couvrent, comme cela avait été demandé par la commission, essentiellement la quasi-totalité des patients français, ce qui est favorisé par le fait que ces produits soient administrés dans des centres agréés.

Que donnent ces résultats ? Cela a déjà été dit, ce sont des résultats qui sont donc des cohortes non comparatives. Même s'il y a eu des tentatives de comparaisons, ce ne sont pas des comparaisons randomisées, ce qui peut être expliqué en partie parce qu'on est quand même face à des pathologies qui sont à la fois rares, et surtout des pathologies qui sont très hétérogènes. On pourra revenir là-dessus si vous le souhaitez dans les questions, mais sous le terme de syndrome du grêle court, il y a des situations très différentes qui se cachent.

Que montrent ces résultats chez l'adulte ? Tout d'abord, ils permettent d'asseoir le bénéfice qui avait été établi par l'étude pivotale de phase 3. C'est-à-dire qu'il y a très probablement un bénéfice en termes de volume de nutrition parentérale administrée chez la plupart des patients, ce qui peut se traduire par une diminution de 1 à 2 jours de nutrition parentérale par semaine pour les patients, ce qui se traduit vraisemblablement en une amélioration de la qualité de vie, ce que l'une des études suggère également.

En revanche, en termes de sevrage, qui est le point le plus important, on constate effectivement selon les cohortes un certain pourcentage de sevrages dont il est vraiment très difficile de savoir, en l'absence d'études randomisées, s'il est supérieur au sevrage spontané obtenu dans un groupe qui n'aurait pas le teduglutide dans la mesure où, d'ailleurs, il y a un certain nombre de sevrages obtenus spontanément dans les groupes comparatifs qui, encore une fois, ne sont pas des groupes randomisés. Il est donc très difficile de savoir si l'on obtient des sevrages supplémentaires. On peut s'imaginer en se disant que chez les patients qui sont juste à la limite, chez certains, le médicament apporte juste ce petit gain qui permet le sevrage, mais cela reste tout à fait putatif.

De même, en termes de mortalité, il n'y a pas de données qui permettent de montrer une différence de mortalité, mais comme cela a été dit, elle est maintenant très faible dans ces populations. Enfin, en termes de morbidité, et on pense surtout à la morbidité infectieuse sur les lignes, là encore il n'y a pas de démonstration d'un bénéfice quelconque.

Voilà donc pour l'adulte. Chez l'enfant, on dispose de données qui sont des données purement observationnelles sur des très petits effectifs, mais, là encore, je pense qu'on est face à une pathologie qui est rare, qui est hétérogène, et donc on peut comprendre cela. Là encore, les données confortent ce que l'on sait, c'est-à-dire qu'il y a probablement une diminution d'un jour ou de deux jours des besoins de nutrition parentérale par semaine, ce qui, à mon avis, chez l'enfant, peut effectivement constituer une amélioration de la qualité de vie dans la mesure où cela doit probablement permettre, pour certaines activités scolaires et parascolaires, de dégager du temps, ce qui est important, mais là encore, il n'y a pas de données supplémentaires qui permettent d'asseoir un bénéfice réel en termes de supériorité pour le sevrage.

Pour faire bref sur l'ensemble de ces données, il me semble qu'on ne dispose pas de ce qu'attendait la commission en 2014 et en 2017 pour maintenir la valorisation d'un ASMR III

de ce médicament et personnellement, je serais plutôt partisan de dégrader l'ASMR en ASMR IV qui me paraît plus adaptée aux données dont nous disposons.

Quant à l'ISP, je pense qu'il n'y a pas réellement d'amélioration du parcours de soins puisque le fait de limiter d'un jour ou deux la nutrition parentérale n'affranchit pas de cette nutrition parentérale, en tout cas ce n'est pas démontré, et par ailleurs, le risque de néoplasie digestive nécessite une surveillance qui est accrue en termes de coloscopie, en termes d'endoscopie ou de test de dépistage fécal qui met en balance le bénéfice putatif.

Je pense que j'ai dit tout ce que j'avais à dire, merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'ai commencé par l'adulte sur l'étude de la qualité de vie qui était proposée. C'est l'étude EQUATIVE qui est une étude transversale. Cela a la particularité qu'ils ont mesuré la qualité de vie de manière transversale en utilisant les données de malades qui avaient été inclus dans un registre. Ils les ont sélectionnés sur la base de l'ancienneté de la prise en charge par teduglutide ou par nutrition parentérale sur des durées de traitement qui sont différentes. C'est ce que j'ai essayé de représenter avec le schéma en bas à droite où vous voyez que le temps de suivi des malades traités, en définitive, est plus long que celui du groupe contrôle.

Cette étude transversale avec sélection un peu rétrospective s'apparente presque à une étude cas témoin si ce n'est que là, ce qu'ils évaluent, c'est quelque chose qui a été mesuré de manière transversale après une durée de traitement qui est différente dans les deux groupes. Comme c'est écrit sur leur dessin, il y a au moins 6 mois de REVESTIVE contre au moins 3 mois de nutrition parentérale après une phase de stabilisation qui était de 6 mois. Leur T0 qui va servir de delta, puisque le critère de jugement principal est mesuré à 6 mois de ce point rouge, est mesuré dans le passé.

Pour moi, il y a un biais de sélection lié au fait que les deux groupes ont nécessité un suivi d'au moins 6 mois de traitement, ce qui exclut ceux qui ont pu partir parce qu'ils n'étaient pas satisfaits notamment de leur qualité de vie sous traitement dans les 6 premiers mois de traitement. Après pour équilibrer les deux groupes, ils ont fait un appariement sur score de propension et comme vous le voyez sur le graphique, en dehors du fait qu'il y a encore un biais de sélection puisqu'il n'y a que 80 % des malades qui ont été analysés puisqu'ils ont exclu ceux qui avaient trop de données manquantes, il y a des différences résiduelles qui restent importantes sur de nombreuses variables, ce qui fait que pour moi, la qualité de cette analyse de qualité de vie est médiocre, et je ne vous ai pas présenté les résultats en conséquence.

Sur les nourrissons, on dispose quand même d'un essai randomisé en ouvert. La difficulté que je vois dans cet essai c'est qu'il n'y avait pas d'hypothèse donc il n'y a pas de calcul d'effectif. Ils ont juste inclus deux fois 5 enfants, mais sans envie de faire de l'inférence. Ils ont fait une analyse intermédiaire en disant que cela n'avait pas de conséquence statistique puisque l'étude était descriptive et en ouvert. Je ne vois pas trop l'impact du caractère ouvert, mais bon, vous avez compris que le fait de faire une étude randomisée sur deux fois 5 enfants, pourquoi pas, si on attend un bénéfice important, mais là il n'y avait pas d'hypothèse.

Sur la diapositive suivante, je vous ai montré les résultats. Du fait qu'en plus ce soit des petits effectifs, il y a des hétérogénéités qui sont liées à des fluctuations d'échantillonnage qui sont effectivement plus fréquentes et vous voyez que j'ai observé qu'il y avait des différences sur les volumes prescrits, sur les longueurs de côlon restant ou de grêle restant qui pouvaient quand même défavoriser le groupe traitement conventionnel. Je ne sais pas si les experts vont revenir dessus si tant est qu'on en ait besoin.

Le critère de jugement a été mesuré chez 5 enfants tout en nous disant qu'il y a des données manquantes pour deux contrôles, donc je ne sais pas trop si ce sont des imputations en les supposant comme des échecs ou si l'on doit considérer autre chose.

Par ailleurs, les données de prescription montrent que trois enfants sur cinq dans les deux groupes ont eu une réduction de la prescription de nutrition parentérale, du volume, donc cela m'a semblé être des résultats peu robustes.

Enfin, sur l'enfant de 12 mois et plus, je dois avouer que c'est assez original, ils ont fait un essai randomisé. C'est présenté comme ça dans le dossier, mais on s'aperçoit à la lecture que c'est un essai randomisé, mais que la randomisation ne concerne que les deux doses de médicament et le groupe contrôle n'est pas randomisé. On demandait aux enfants et aux parents s'ils voulaient recevoir le nouveau traitement ou pas et ceux qui voulaient le recevoir ont été randomisés pour savoir quelle dose ils recevaient.

Cela a toutes les limites d'une étude non comparative puisque ce qui intéresse après le laboratoire, c'est de comparer chaque dose avec le groupe contrôle, même s'il y a une dose qui a été abandonnée en cours de route. Je considère là encore que les groupes ne sont pas échangeables et qu'on ne peut pas interpréter l'effet qu'on observe en termes de causalité, d'autant que j'ai trouvé là encore qu'il y avait des différences à l'inclusion entre les groupes qui pouvaient potentiellement influencer les mesures de l'outcome.

Enfin, je voulais revenir sur les sevrages spontanés puisqu'on a une étude sur l'enfant qui montre que près de 80 % des enfants ont été sevrés de manière spontanée. Je voulais donc revenir aussi là-dessus vis-à-vis des experts. Cela m'a semblé important comme proportion des sevrages spontanés et je me suis demandé aussi quelle était la pertinence de ces comparaisons non randomisées dans la mesure où c'est un événement qui me semble très fréquent spontanément.

J'ai essayé de faire vite.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci à tous pour vos présentations. Nous passons aux questions. Jean-Christophe Mercier ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je voudrais poser une question à Jean-Pierre Hugot, que je salue. Lorsque j'ai écrit le rapport en 2017, j'avais cité une étude du NYH de 12 000 patients qui avaient un poids de naissance inférieur à 1 500 grammes, et dans laquelle il y avait 0,7 % d'enfants qui avaient un grêle court, mais il y avait une grande différence dans l'évolution entre ceux qui avaient une entérocolite ulcéronécrosante, bref, une espèce de pathologie ischémique liée peut-être à la prématurité — qui en tout cas joue un rôle — et au contraire les autres causes telles que les volvulus du grêle ou des maladies qui surviennent plutôt chez

des sujets plus ou moins à terme. Dans cette capacité de croissance du grêle, y a-t-il une différence entre les différentes étiologies de ces grêles courts ?

M. le Pr HUGOT.- Tu as raison, Jean-Christophe, le grêle grandit beaucoup dans le troisième trimestre de grossesse et donc, comme l'entérocolite survient chez le grand prématuré, le grêle a une capacité de grandir après la naissance, mais qui correspond à la période de croissance normale du fœtus. En fait, il y a une plus grande capacité de croissance du fait de la prématurité.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Est-ce que chez les anciens prématurés qui auraient une entérocolite ulcéronécrosante, les capacités de croissance du grêle bénéficieraient d'un traitement d'appoint qui serait ce médicament ?

M. le Pr HUGOT.- Il est difficile de dire si le médicament va rajouter à la croissance du grêle puisque quelque part elle est spontanée et en ajoutant un médicament en plus, on ne sait pas si on va avoir un effet synergique ou pas. Ce n'est pas du tout évident. Il faudrait le démontrer ou le savoir. Les données qu'on a chez les petits nourrissons ne semblent pas suggérer qu'il y ait une grosse différence qu'on donne le médicament à 1 an, 2 ans, 3 ans, 6 ans ou 12 ans, donc cela n'a pas l'air d'être le cas, mais on pourrait imaginer d'un point de vue physiopathologique, et dans ce cas, réfléchir à le démontrer.

Le vrai problème pour l'enfant, vous l'avez bien compris, c'est que dans les premières années de vie, beaucoup vont s'adapter, le grêle va grandir et les choses vont bien se passer. Le vrai problème c'est d'aller vers les enfants qui ne sont pas sevrés, vers l'âge de 6, 8, 10 ans, et de leur proposer une alternative pour qu'ils ne restent pas dépendants de parentéral toute leur vie, tout en restant dépendants de médicaments si on passe au teduglutide.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Merci pour ta réponse.

M. le Pr COCHAT, Président - Merci. Patrick Niaudet ?

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- J'ai des questions concernant les tout petits avant l'âge de 1 an. D'après le rapport que vous avez fait et d'après le dossier, je n'ai pas vraiment l'impression qu'on démontre un effet franchement bénéfique. J'ai une question à ce propos. Sur quel critère fait-on diminuer les apports en nutrition parentérale chez un nourrisson de 2 mois par rapport à un nourrisson qui recevra un placebo ? Quels sont les critères qui vont faire qu'on diminue la quantité de liquide sur 24 heures ?

M. le Pr HUGOT.- Je pense que l'idée d'utiliser ce médicament avant l'âge de 6 ou 8 mois est très théorique parce que c'est la période où on est en postopératoire, où on est en train de prendre en charge le bébé, de l'équilibrer, de former les parents pour qu'ils apprennent à faire la parentérale. On ne met pas en route deux traitements simultanément. Cela n'a pas de sens. Je pense que de toute façon, si on utilisait ce médicament régulièrement avant l'âge de 1 an, ce serait pour des nourrissons de plus de 6 mois et plus probablement autour de 8, 10 ou 12 mois. En fait, c'est une question d'avancer l'AMM de 3 mois à tout casser, dans la vraie vie.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Est-ce que les données qu'on nous fournit sont convaincantes pour le faire ?

M. le Pr HUGOT.- C'est ce qu'a dit Sylvie Chevret. On a 9 enfants dont 3 dont on n'a pas toutes les données. On a regardé, ce sont des enfants de 10 mois. C'est compliqué de savoir si c'est extrapolable à d'autres cohortes. Il faudrait en savoir un peu plus, mais surtout l'intérêt n'est pas majeur à cet âge-là puisque les enfants vont rentrer chez eux, les parents vont avoir à mettre en place la nutrition parentérale, les enfants vont s'améliorer spontanément petit à petit et on essaie de diminuer les apports et on voit ce qu'il se passe, dans la stratégie.

De toute façon ce ne sont pas des sevrages brutaux, en deux mois, où tout va passer du « on donne la parentérale » à « on l'arrête d'un coup ». On va enlever quelques heures, puis on va enlever une journée, etc. Tout cela se fait progressivement.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- C'est sur la courbe pondérale, en fait.

M. le Pr HUGOT.- Exactement oui, quand l'enfant grossit suffisamment et qu'on voit qu'il a des ingesta spontanés oraux, on se dit qu'on va pouvoir baisser un peu la parentérale.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Le chef de projet ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais juste ajouter que vous avez traité l'extension d'indication également dans la discussion et je pense que cela ne pose pas de problème réglementaire puisqu'il y avait très peu de données et vous les avez largement discutées. Il y avait principalement une étude et son suivi, et deux études japonaises à titre supportif. Je voulais juste bien acter le fait que la commission discute en ce moment à la fois de la réévaluation chez l'adulte et chez l'enfant et en même temps de l'extension d'indication, et c'est donc à partir de 4 mois, pour être précis, que l'extension d'indication a été accordée.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci de cette précision. Je voulais juste faire un commentaire parce que finalement j'ai envie de le faire à tous les experts.

Selon moi, je trouve que vous sous-estimez un peu le « plus » qu'apporte un jour de moins sans nutrition parentérale. C'est quand même colossal. Je ne sais pas pourquoi ils ne sont pas intervenus, mais l'association qui regroupe ces patients s'appelle « La vie par un fil », et c'est un réel traumatisme dans la vie de tous les jours. Je trouve que pour un enfant, une journée sans être à son fil, même si je suis tout à fait d'accord que l'on a toujours un cathéter avec le risque infectieux, le risque de thrombose et tout ce qu'on veut en lien avec le matériel, le fait d'être débranché une journée lui permet de faire des activités physiques, de faire du sport, etc.

M. le Pr HUGOT.- Ils peuvent faire des activités physiques. Ils sont branchés la nuit. Ils sont débranchés tous les jours le matin et rebranchés le soir. Ils ne sont branchés que la nuit. Pour les plus petits il y a moins de problèmes d'activité physique, de loisirs, etc., mais les petits nourrissons vont être débranchés 8, 10 ou 12 heures et pour les grands on arrive à 12, 10 ou 8 heures. Par contre, la qualité de vie la nuit n'est pas très bonne.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Je pensais que cela empiétait sur la journée malgré tout compte tenu de la durée de la perfusion.

M. le Pr HUGOT.- Chez le nourrisson oui parce que les apports sont un peu plus étendus. Comme les bébés ont besoin de beaucoup d'apports caloriques rapportés au poids, on ne peut

pas leur apporter tout en quelques heures, mais les grands adolescents sont branchés 6 ou 8 heures.

M. le Pr BIGARD.- Les adultes sont souvent branchés vers 20 heures et ils se débranchent vers 6 heures du matin, ce qui leur permet par exemple de travailler normalement, donc gagner une heure ou deux heures, cela ne change pas forcément. Gagner un jour, c'est plus intéressant.

M. le Pr HUGOT.- Gagner une journée c'est plus intéressant parce qu'on peut sortir, aller au cinéma ou au concert, etc. Par contre, chez les tout petits nouveau-nés, cela dépend de la taille du grêle court, mais les grêles courts qui vont être sevrés rapidement, on peut les débrancher plus vite, mais ce n'est pas tellement ceux-là qui ont besoin de REVESTIVE.

Cela ne va pas révolutionner les choses avant 1 an, même en termes de qualité de vie, alors que dans la réalité, c'est vrai et on l'a tous dit, en termes de qualité de vie il n'y a pas de discussion, il y a un gain à utiliser ce produit. Nous l'utilisons assez peu —

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais nous ne pouvons pas en tenir compte dans l'évaluation.

M. le Pr HUGOT.-

M. le Pr BIGARD.- En plus c'est un traitement à vie, si ça marche.

M. le Pr HUGOT.-

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Merci à vous et merci pour vos topos et vos réponses à nos questions.

(M. le Pr Jean-Pierre Hugot et M. le Pr Marc-André Bigard quittent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous accélérons un peu parce que nous avons un expert pour le topo suivant. Comme l'a bien dit le chef de projet, il y a en fait deux votes différents qui vont peut-être se rejoindre malgré tout. Il y a la réévaluation dans la fourchette d'âge initiale et l'extension d'indication chez les petits.

En fait, dans les deux cas, on avait un peu le même raisonnement au niveau du Bureau. C'est-à-dire qu'on était d'accord pour maintenir un SMR important, cela ne me paraît pas très discutable. Il n'y a pas d'ISP malgré ce que l'on vient de dire sur la qualité de vie parce qu'il n'y a pas non plus d'amélioration en termes de survie globale. Nous étions d'accord pour rétrograder l'ASMR compte tenu des bénéfices qui semblent relativement modestes et passer de l'ASMR III à l'ASMR IV, aussi bien dans le cadre de l'extension que dans le cadre du renouvellement.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pardon, Pierre, non, dans le cadre de l'extension, ce n'est pas une confirmation de l'ASMR puisque la commission ne s'est jamais prononcée. Ce serait plutôt chez l'adulte et l'enfant, ce que tu viens de dire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je pense qu'on peut maintenir l'adulte et l'enfant, mais pour le petit, on ne va pas revoter sur ce qu'on avait voté puisque nous n'avions pas voté avant, mais je propose aussi un SMR important et une ASMR IV.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Une ASMR IV sur deux fois cinq enfants, avec toutes les limites qu'on a ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Il y a quand même un apport.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Pour les 4 mois à 1 an ? Je ne sais pas, cela justifie un SMR.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Pour les plus petits, Jean-Pierre Nugot était réticent à l'utiliser.

M. le Pr COCHAT, Président.- Excusez-moi, je me suis trompé.

M. le Dr LACON, membre de la CT.- On se pose la question du SMR insuffisant pour le tout petit. Non ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui. Je reprends. Pour le renouvellement de l'indication, c'est ce que je viens de vous dire, on propose de maintenir un SMR important et de rétrograder l'ASMR et pas d'ISP. C'est à discuter selon ce que vous en pensez, mais effectivement, pour les petits, la discussion du Bureau était un SMR insuffisant compte tenu de ce qu'a dit Sylvie. Par rapport à l'évolution naturelle des choses, qui est quand même très positive dans le groupe d'enfants, puisque la régénération du grêle concerne 80 % des enfants quasiment, nous étions assez favorables à un SMR insuffisant.

Je propose que nous votions en deux morceaux, donc premièrement la révision et deuxièmement, l'extension d'indication.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je pense que vous avez intérêt à voter en tout cas d'une part pour la réévaluation adulte enfant et ensuite refaire un vote formellement pour l'extension d'indication chez les nourrissons.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais nous allons les grouper quand même.

Un chef de projet, pour la HAS.- Peu importe, mais il faut qu'il y ait deux votes.

M. le Pr BLONDON, membre de la CT.- On acte donc qu'on aligne enfant et adulte ? Cela me paraît justifié, mais il faut le préciser.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je n'ai fait qu'un seul groupe pour le premier vote. On sépare simplement le petit nourrisson.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Sauf erreur de ma part, pour le premier vote vous avez voté 22 voix pour une absence d'ISP, 22 voix pour un SMR important, 21 voix pour un niveau IV et une voix pour un niveau V.

Chez les petits, j'ai 22 voix pour un SMR insuffisant et 22 voix pour une ASMR de niveau V.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, donc c'est insuffisant pour les petits, et c'est un SMR important, une ASMR IV et une absence d'ISP pour ceux que nous avons déjà vus.

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