



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 juin 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. VELSIPITY - Examen – Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous reprenons avec VELSIPITY, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Nous faisons entrer Monsieur Bigard.

(M. le Pr Marc-André Bigard rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Monsieur Bigard.

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 en situation de conflit d'intérêts.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est un dossier avec Monsieur Bigard et Hugues Blondon comme rapporteurs.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Cet après-midi, vous commencez avec le dossier VELSIPITY. C'est un médicament qui se présente par voie orale, dosé à 2 milligrammes par comprimé. Le médicament est l'étrasimod, qui s'administre par voie orale. C'est la même posologie en induction et en entretien, un comprimé par jour. C'est un immunosuppresseur dont le mécanisme d'action dans la rectocolite hémorragique — puisque c'est l'indication que vous allez évaluer aujourd'hui — est inconnu.

C'est un agoniste des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate qui agirait en inhibant la migration des lymphocytes dans les sites d'inflammation. La commission a déjà vu un médicament avec ce mécanisme d'action, ZEPOSIA, donc l'ozanimod. Les conclusions n'avaient pas été très bonnes, puisque le produit avait eu un SMR insuffisant, essentiellement par un manque de données établissant son efficacité.

C'est une demande d'inscription en ville et à l'hôpital. Il est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique à partir de 16 ans en cas d'échec à un traitement conventionnel ou à un agent biologique. Il a obtenu son AMM européenne par procédure centralisée le 16 février.

Concernant plus spécifiquement le champ de l'évaluation, vous voyez l'indication AMM. VELSIPITY, stricto sensu, est indiqué dans le traitement des patients âgés de 16 ans et plus atteints de rectocolite hémorragique modérément à sévèrement active, en cas d'échec – donc réponse insuffisante – perte de réponse ou intolérance à un traitement conventionnel ou à un agent biologique.

L'indication revendiquée pour la prise en charge est plus restreinte. C'est le traitement de la RCH dans la même population, et en échec des traitements conventionnels et d'au moins un médicament biologique parmi les anti-TNF et le védolizumab. Pour cette population, le laboratoire revendique un service médical rendu important et une ASMR V comme traitement de troisième ligne. Il n'y a pas d'intérêt de santé publique revendiqué. Le laboratoire considère que ce médicament est un traitement de troisième ligne, et il constitue une alternative en particulier à l'ustékinumab, STELARA.

Je fais un bref rappel des comparateurs, mais Monsieur Bigard va en reparler. Vous avez des comparateurs à la fois en deuxième ligne, c'est-à-dire après seulement échec des traitements conventionnels, trois anti-TNF, le védolizumab. Quand c'est un caractère grave, ce sont des médicaments plutôt bien évalués et recommandés par les professionnels.

En troisième ligne, on peut changer d'anti-TNF quand c'est possible. On peut changer la posologie de l'anti-TNF également s'il est bien toléré. On peut aussi utiliser le védolizumab s'il n'a pas encore été utilisé. Sinon, les nouveaux médicaments de troisième ligne sont l'ustékinumab (STELARA), le mirikizumab (OMVOH), qu'on a vu récemment avec un SMR modéré et qui a le même mécanisme d'action que l'ustékinumab, les inhibiteurs de JAKs kinase, qui sont tous administrés par voie orale, comme VELSPITY, avec en particulier OMVOH qui est celui qui avait le niveau de preuve le plus convaincant dans la rectocolite hémorragique, mais que la commission a positionné en l'absence de traitement plus approprié compte tenu des actualités de pharmacovigilance.

La conclusion est qu'il existe des alternatives médicamenteuses en deuxième et en troisième ligne.

Concernant les données disponibles, le dossier repose essentiellement sur des études pivotales, deux études pivotales. Ce sont deux études contrôlées de phase 3 randomisées en double aveugle. Le comparateur est le placebo. On a une première étude, ELEVATE UC 12, qui évalue la rémission clinique après 12 semaines de traitement et une deuxième étude, ELEVATE UC 52, qui évalue également la rémission clinique en induction et en entretien. L'étude va jusqu'à 52 semaines. Il est à noter qu'on n'a qu'une seule étude pour évaluer l'intérêt du produit en entretien, c'est assez inhabituel.

Les patients qui pouvaient être inclus dans ces études étaient donc en échec. Là, ils étaient en échec soit seulement d'un traitement conventionnel, et donc ils étaient naïfs d'un traitement de deuxième ligne — ceux qu'on appellera les patients naïfs —, soit également en échec à au moins un traitement biologique, le védolizumab, un anti-TNF, notamment, ou l'ustékinumab, voire un anti-JAK. Ce sont les patients non naïfs de traitement biologique ou d'anti-JAK, qui relèvent donc de la troisième ligne.

Les résultats seront commentés par les experts, je vais très vite. Parmi la population d'évaluation de l'efficacité, on note qu'il y a une majorité de patients qui étaient naïfs de biothérapie et d'anti-JAK, donc il y a peu de patients de troisième ligne, un tiers seulement. On peut dire que globalement, dans cette population qui associe naïfs et non-naïfs, on a une démonstration de supériorité de l'étrasimod contre placebo, notamment sur la rémission clinique, mais finalement sur tous les critères pertinents qui ont été évalués, en comparaison au placebo, avec une taille d'effet qui n'est pas très importante. Les experts parlent de taille d'effet modeste.

La qualité de vie a été évaluée, mais de manière exploratoire.

Dans le sous-groupe d'intérêt, c'est-à-dire les non-naïfs, les patients de troisième ligne, qui est la population pour laquelle la prise en charge est revendiquée, on se contente de résultats exploratoires, donc il n'y a pas de gestion du risque de faux positif, et avec une efficacité qui

semble moindre. Manque de puissance, inefficacité ? C'est compliqué. Il n'y a pas de test d'interaction. Je pense que Sylvie Chevret fera peut-être un commentaire sur ce point.

Par ailleurs, nous n'avons pas de comparaison indirecte qui ait été présentée par le laboratoire pour ce dossier. Il y en a une qui avait été expertisée par le NICE, mais qui avait été rejetée.

Concernant le profil de tolérance, on va dire que le profil est plutôt rassurant selon les données disponibles. 636 patients au total ont été exposés à ce médicament, avec une médiane de suivi de 30 semaines. Ce n'est pas beaucoup.

On a des effets indésirables spécifiques à l'étrasimod, une lymphopénie (cela vient de son mécanisme d'action), des céphalées, des vertiges et des effets indésirables cardiovasculaires qui peuvent entraîner des contre-indications, une surveillance, voire le recours à un spécialiste, un cardiologue. Il y a jusqu'à 3 % de bradycardies et de blocs auriculoventriculaires, donc c'est quand même un élément à avoir en tête.

Je vous ai rappelé aussi le plan de gestion des risques, avec les risques importants identifiés ou potentiels. Entre crochets, ce sont ceux qui sont identifiés. Il y a l'œdème maculaire et la toxicité embryofœtale. L'œdème maculaire, c'est un effet propre à la classe. La bradycardie symptomatique, j'en ai parlé.

Par ailleurs, comme avec tous les immunosuppresseurs, il y a le risque d'infection notamment opportuniste grave, le risque de tumeur, le risque de lésions hépatiques graves, qui ont fait l'objet d'une surveillance, et puis des événements neurologiques avec notamment des convulsions et là encore, ce serait propre à la classe.

J'aborde les points de discussion pour terminer. Concernant le profil de tolérance de l'étrasimod, il est rassurant selon les données disponibles, mais l'exposition est limitée, on manque de recul comme toujours. Quel est son profil de tolérance en comparaison aux comparateurs cliniquement pertinents, notamment l'ustékinumab, voire les anti-JAK ? Personne ne le sait.

Concernant l'efficacité clinique de l'étrasimod, on a dit qu'elle était établie contre placebo, essentiellement chez des patients naïfs, jusqu'à 52 semaines. L'efficacité attendue semble modeste et elle est probablement moindre chez les patients non naïfs. Les experts vont le commenter aussi, il y a une forte attrition dans l'étude de 52 semaines. C'est dû au schéma d'étude.

Finalement, avec ces développements et ces résultats, quelle place de l'étrasimod dans la stratégie thérapeutique ?

Pour le positionner en deuxième ligne, en l'absence de comparaison, c'est compliqué et d'ailleurs, le laboratoire n'a pas de revendication en deuxième ligne. En troisième ligne, là encore, faute de comparaison, c'est difficile. Finalement, sa place reste à définir et le plan de développement ne prévoit pas d'étude pour le positionner à l'avenir.

C'est dommage parce que c'est une voie orale, en une prise par jour par ailleurs. C'est dommage aussi de ne pas avoir d'étude mieux faite parce qu'on a besoin d'études pour

déterminer la meilleure séquence thérapeutique pour optimiser la prise en charge des patients.

Les experts sont Monsieur Bigard, Hugues Blondon et Sylvie Chevret si elle veut intervenir sur les données méthodologiques.

Voilà pour ma présentation.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous écoutons l'association d'abord, peut-être.

Mme BARKA, membre de la CT.- C'est la contribution de l'association afa Crohn RCH France, qui est une association agréée au niveau national qui recense 8 000 membres et 25 000 sympathisants.

En 2021, ils indiquent recenser 125 000 patients en France atteints de la pathologie, avec un pic de diagnostic entre 15 et 30 ans et après 60 ans.

Concernant le fardeau de la maladie, ce sont des symptômes qui évoluent, avec des douleurs abdominales, des diarrhées sanglantes et des fatigues qui rythment le quotidien des malades.

Ces symptômes peuvent contraindre ces patients à renoncer à de nombreux déplacements, et dans les cas les plus sévères, les confinent à l'isolement.

La fatigue, le manque d'appétit et l'altération de l'état général, qui accompagnent souvent les poussées, requièrent des efforts considérables pour les maintenir en activité. Ils évoquent également le tabou en société du problème lié à la sphère intestinale, qui demeure fort et s'assortit de difficultés de vivre avec une maladie dont on ne peut guérir.

La RCH répond à des phases d'activité d'intensité et de fréquence variables, avec des poussées qui se traduisent chez certains patients par une impossibilité d'organiser leur vie sociale sur le long terme, et si pour certains malades les poussées sont espacées de deux ou trois ans, d'autres souffrent de poussées rapprochées et de longue durée dont les symptômes durent plusieurs semaines, quand ce n'est pas plusieurs mois.

L'imprévisibilité des poussées impose de se rendre aux toilettes jusqu'à une quinzaine de fois le jour comme la nuit, et rend aussi complexe toute planification de sortie ou d'engagement dans une activité de groupe.

Concernant les traitements actuellement disponibles, ils évoquent l'arrivée de biothérapies il y a 25 ans, qui a été une véritable révolution notamment sur la cicatrisation des muqueuses avec l'arrivée de l'infliximab (anti-TNF), et puis d'autres biothérapies qui existent avec des mécanismes d'action différents tels que le védolizumab et l'ustékinumab.

Concernant le médicament évalué, deux patients interrogés sont sous VELSIPITY depuis deux ou trois ans. Ils indiquent que le traitement est efficace dans la mesure où ils n'ont plus de douleurs intestinales, ont un transit normal et n'ont vécu aucune crise depuis la prise du traitement. Le traitement fonctionne davantage sur la durée comparé aux traitements précédents. Selon ces patients, la prise du VELSIPITY n'est pas contraignante et les oublis se

font rares, car c'est un comprimé qui se prend en une seule prise par jour, ce qui représente un bénéfice dans la qualité de vie des patients.

Ces deux patients relèvent malgré tout des effets secondaires tels que les douleurs lombaires, les douleurs intestinales déplacées, une perte de sommeil qui entraîne nécessairement de la fatigue pour l'un et une aggravation des problèmes pulmonaires pour l'autre, mais contrairement aux injections, VELSIPITY ne crée pas de somnolence. Enfin, l'association conclut en indiquant que l'enjeu des prochaines années sera d'augmenter l'offre thérapeutique pour permettre aux patients atteints d'une MICI de bénéficier de chances supplémentaires de rémission.

Voilà pour cette contribution.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci, Fatiha. Monsieur Bigard, c'est à vous.

M. le Pr BIGARD.- L'association François Aupetit a très bien résumé la maladie, qui est une maladie qui gêne énormément les patients dans leur vie courante du fait des selles fréquentes et surtout impérieuses, qui font que ce n'est pas facile d'organiser sa vie sociale et professionnelle.

On est donc tout à fait favorable à voir de nouveaux traitements et on est un peu déçu par le traitement qu'on voit aujourd'hui, comme on était déçu d'ailleurs par le ZEPOSIA, qui a le même mécanisme d'action supposé, parce que ce mécanisme d'action est quand même assez mystérieux.

Pourquoi est-ce qu'on est déçu ? C'est parce que les essais, d'abord, ne sont pas habituels, et ils ne sont pas avec des différences formidables par rapport au placebo. On a de nouveau des études versus placebo alors qu'on aurait pu faire au moins un essai avec une comparaison de type ustékinumab, puisque c'est à peu près à ce niveau-là que le médicament est positionné. On a des essais qui sont essentiellement contre des patients qui n'ont pas reçu de biothérapie ou qui, quand ils en ont reçu, n'en ont pas reçu beaucoup, puisqu'il y avait un critère « pas plus de deux biothérapies », ce qui est quand même assez limité à ce stade de la troisième ligne.

Ce sont des patients qui pouvaient avoir de 16 à 18 ans. Il n'y a que 3 patients dans ce cas, mais ils ont eu l'AMM à partir de 16 ans, ce qui correspond quand même à l'âge où la maladie peut commencer. L'autre critère, c'était les patients avec une rectite isolée, qui sont exclus dans tous les essais de tous les médicaments que nous avons vus jusqu'à maintenant, et qui, là, pouvaient être inclus.

Pourquoi étaient-ils exclus ? C'est parce qu'il est très discuté, entre les experts, si c'est une maladie un peu différente. Cela se présente exactement comme une RCH du point de vue endoscopique, du point de vue biopsique, de tout, simplement, c'est limité aux 10-12 derniers centimètres, c'est-à-dire au rectum.

On s'aperçoit quand même quand on suit ces patients pendant longtemps qu'il y en a un certain nombre qui vont avoir une extension au reste du colon, en tout cas au colon gauche, et quelquefois jusqu'au colon droit, mais il y a des patients qui restent avec simplement cette

rectite pendant 10 ou 20 ans. D'ailleurs, ces patients étaient censés avoir moins de risque de cancer du côlon. Cela ne veut pas dire qu'ils ne sont pas gênés parce que c'est une rectite. Ils n'ont pas une atteinte de l'état général importante, mais ils sont gênés par des besoins impérieux, avec des émissions de glaires, de sang, qui les gênent beaucoup dans leur vie courante.

Ces patients pouvaient donc être inclus dans la limite de 15 % de l'effectif et effectivement, c'est ce qui a été fait au niveau de 7 % pour terminer.

La randomisation est entre étrasimod 2 milligrammes en une prise par jour et placebo, mais les patients recevaient la même posologie pendant tout l'essai. C'est ce qu'ils appellent un essai treat-through, et c'est un essai qu'on ne peut pas comparer parce que les essais qui ont pris ce schéma sont très anciens. C'est l'infliximab, l'adalimumab. Ils ont plus de vingt ans et ces essais sont difficilement comparables.

Cela amène à une perte de patients, puisqu'il y en a un certain nombre qui vont quitter l'étude jusqu'à la semaine 52, plus dans le groupe placebo, mais également pas mal dans le groupe étrasimod, la principale cause d'arrêt de l'essai étant l'efficacité insuffisante.

Vous voyez que vous avez deux essais. À 52 semaines, il y en a qu'un, qui a environ 389 patients qui ont complété l'étude, mais on va avoir pas mal de patients qui vont quitter l'étude.

Au total, on a environ un tiers des patients qui ont reçu une biothérapie, on a une différence versus placebo sur la rémission clinique. La rémission clinique inclut un score endoscopique. On a une différence d'environ 20 % à S12 et de 25 % à S52.

Quand on regarde les patients naïfs de biothérapie, qui ne formaient pas une cohorte, mais pour lesquels il n'y avait pas de randomisation, on s'aperçoit que les différences sont moindres, avec 14,7 % à S12 et 14,6 % à S52. C'est-à-dire qu'on diminue d'au moins 10 % les résultats. Dans le deuxième essai qui s'appelait ELEVATE 12, qui avait une durée simplement de 12 semaines, on retrouve une différence versus placebo. C'est vraiment le même schéma. Les patients en rémission clinique ont une différence d'environ 10 %.

Pourquoi 10 % dans cet essai et 20 % dans l'essai précédent à 12 semaines ? On ne comprend pas très bien.

Je vais parler des points critiques. Il y a une attrition importante, on l'a vu. Il y a une quantité d'effet faible, une perte d'efficacité probable chez le sujet exposé, quand même, bien qu'il n'y ait pas de comparaison avec une randomisation. C'est une perte d'efficacité qui est assez fréquente selon les molécules, puisque les patients sont les patients plus résistants, ils ont déjà eu souvent deux, trois, quatre, cinq, six lignes de traitement.

On ne peut pas comparer les essais, mais dans les résultats d'induction, on s'aperçoit quand même qu'avec des durées différentes qui vont de 8 à 12 semaines — là, c'est 12 semaines, une durée d'induction assez longue — on a environ 9,6 et 19,6 selon les deux études qui avaient quand même les mêmes schémas, les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion, ce

qui fait que chez les exposés, dans un essai, cela devient non significatif, et dans l'autre, c'est 14 %.

Dans les médicaments que l'on peut comparer à ce stade, celui qui a les meilleurs résultats est clairement l'upadacitinib (RINVOQ) qui est un anti-JAK, qui ne perd pas du tout chez les exposés, alors qu'il y avait une randomisation pour les patients exposés et une sous-randomisation pour les patients qui avaient reçu au moins trois biothérapies. Il y a manifestement une preuve assez importante — et d'ailleurs la commission l'avait noté — pour le RINVOQ de cette efficacité. On a d'autres médicaments qui perdent leur efficacité, comme le ZEPOSIA, qui n'a pas été retenu, ou le JYSELECA, qui n'avait pas non plus un très bon jugement.

Si on prend cette synthèse des résultats, c'est une synthèse qui apparaît dans le rapport du NICE et on s'aperçoit que la significativité est retrouvée dans les deux essais pour les patients naïfs de biothérapie. Par contre, pour les exposés à la biothérapie, on ne retrouve pas de rémission clinique à 12 semaines dans les deux essais. On la retrouve à la 52^e semaine. La rémission symptomatique est positive dans un essai à 12 semaines et négative dans l'autre. Elle n'est pas positive à 12 semaines. L'amélioration endoscopique, c'est un peu dans l'autre sens. Elle est positive dans un essai et non positive dans l'autre. On a donc un peu de mal à se faire une idée de l'efficacité réelle de ce traitement.

On a l'impression qu'il n'y a quand même pas de progrès thérapeutique. Il n'y a pas d'impact attendu sur la morbidité. La voie orale, c'est intéressant, c'est sûr. C'est facile, c'est un comprimé par jour, mais il ne faut pas que ce soit au détriment de l'efficacité, à mon avis.

La place est sûrement en troisième ligne, mais que les patients ont déjà reçu un anti-TFN et du védolizumab, puisque ce sont les deux premières lignes qu'on a mis au même niveau suite à un essai qui avait comparé un anti-TFN et le védolizumab, mais c'est une option moins efficace que les anti-IL-23 (on a vu l'ustekinumab, le mirikizumab), et surtout que les anti-JAK et l'upadacitinib, c'est clair.

La question d'une réelle action chez les patients ayant reçu plus d'une biothérapie ou JAK inhibiteur s'est posée, et on s'aperçoit quand on regarde un peu autour, avec les résultats d'ozanimod (qui a eu un SMR insuffisant), que l'ozanimod vient d'être abandonné dans la maladie de Crohn parce qu'il y avait un gros essai de phase 3 qui est négatif, donc on peut un peu se poser la question de la validité du concept des modulateurs de S1P dans les MICI, en sachant qu'il n'y a pas d'autres indications que la sclérose en plaques pour l'ozanimod.

Le SMR semble faible, l'ASMR de niveau V, et il n'y a bien sûr pas d'ISP.

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

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Beaucoup a été dit, donc je vais essayer de me limiter aux points essentiels pour argumenter mes propositions de vote.

Le premier point est que ce nouveau médicament fait preuve très clairement d'une activité clinique dans la rectocolite, puisqu'on a des études sur une population mixte de RCH modérée à sévère naïve de biothérapie ou précédemment traitée par biothérapie, des études contre

placebo qui ont démontré une activité sur un critère d'évaluation sur lequel je ne reviens pas, qui est mixte, mais qui est tout à fait valide et tout à fait pertinent.

Pour ce qui est du traitement d'attaque, donc du résultat à 12 semaines, nous disposons de deux études, l'une qui montre dans cette population contre placebo un effet cliniquement pertinent d'environ 20 % de bénéfice par rapport au placebo, ce qui le met dans le bon lot par rapport au comparateur, et l'autre qui curieusement, comme l'a dit Monsieur Bigard, montre un effet beaucoup plus modeste, autour de 10 %.

Pour ce qui est de l'efficacité à moyen terme, comme évalué habituellement à 52 semaines, nous disposons, contrairement à ce que l'on a habituellement pour les médicaments de cette pathologie, d'une seule étude et non deux. C'est une étude avec une méthodologie un peu spéciale qui consiste à ne pas rerandomiser les patients répondeurs, mais à suivre tous les patients qui ont été randomisés initialement jusqu'à 52 semaines.

C'est une étude beaucoup plus claire pour juger du bénéfice réel de la molécule chez les patients, mais qui en même temps a la difficulté d'entraîner beaucoup d'attrition et finalement, le nombre de patients chez lesquels on peut faire une évaluation à 52 semaines est relativement limité.

Toutefois, il faut signaler que dans la population globale et versus placebo, il existe une quantité d'effet qui est de l'ordre de 30 % qui est tout à fait pertinente dans cette pathologie.

Le problème qui se pose est de savoir comment positionner cette molécule dans la stratégie thérapeutique. On ne peut pas la positionner en première intention de biothérapie, puisqu'elle ne s'est pas comparée aux traitements tout à fait pertinents et bien validés de fort longue date que sont les anti-TNF alpha en général ou le védolizumab à cette place, donc tout à fait logiquement, le laboratoire fait une demande de remboursement en ce qu'on appelle habituellement la troisième ligne, c'est-à-dire après cette première ligne de biothérapies, qui elle-même succède au traitement conventionnel. C'est pour cela qu'on appelle ça la troisième ligne.

Quelles sont les données pour valider cet intérêt en troisième ligne ? Il faut savoir que les études ont été bien stratifiées sur l'existence d'une ligne antérieure, donc il y a des patients naïfs de biothérapie et non naïfs de biothérapie, avec à peu près un tiers de patients dans les études qui sont non naïfs de biothérapie, donc qui sont la population qui nous intéresse. J'insiste, il y a eu une stratification dans les études sur ce critère, ce qui permet une comparaison effective des populations.

Il y a tout de même un petit point méthodologique, et j'aimerais que Sylvie nous donne son avis là-dessus. C'est qu'en lisant le plan d'analyse statistique, je n'ai pas réussi à retrouver que l'analyse statistique sur ce sous-groupe pourtant stratifié était prévue au protocole, ce qui limite un peu les résultats qu'on peut obtenir là-dessus.

Toutefois, qu'est-ce que cela montre ? Que montre l'analyse dans le sous-groupe stratifié des patients d'intérêt ? C'est que le bon résultat observé chez les naïfs ne se maintient pas, puisque dans une étude il y a une diminution de l'efficacité à 12 semaines, et dans l'autre — dont les résultats bruts ne sont d'ailleurs pas fournis par le laboratoire malgré nos demandes

-, les résultats bruts montrent qu'il n'y a plus de significativité sur cette sous-population. Il y a donc probablement une perte d'efficacité dans la population d'intérêt par rapport à la population naïve.

À 52 semaines, de façon similaire, on observe un résultat statistiquement significatif dans cette sous-population d'intérêt, avec une quantité d'effet nettement plus modeste, moitié moindre que celle observée dans la population globale.

Il y a donc un effet, y compris dans la population de troisième ligne, un effet qui est modeste, mais qui existe à mon sens.

Le deuxième point est la tolérance. Elle a été évoquée. Ce qu'il faut surtout signaler, c'est qu'on est face à un nouveau médicament qui pour l'instant n'a l'AMM que dans la RCH et qui est en phase de développement dans d'autres pathologies, et donc qui est un médicament relativement inconnu avec des effets secondaires potentiels liés à son mécanisme d'action qui entraînent une lymphopénie et que finalement, on a un recul sur ce médicament qui est faible, comme cela a été rappelé. Même dans les études d'extension, on a une médiane d'observation de 33 mois, ce qui est très modeste, et on a des populations globales de patients exposés dans la RCH qui sont inférieures à 1 000. On a donc encore une connaissance des effets indésirables potentiels qui reste modeste.

Toutefois, il n'y a pas d'effets indésirables infectieux ou tumoraux qui aient été mis en évidence, mais des effets spécifiques qui ont été expliqués. Il y a le bloc auriculoventriculaire qui a l'air spécifiquement de se manifester en début de traitement au moment des premières doses, des effets secondaires neurologiques de type céphalées et vertiges, et la lymphopénie. J'insiste sur le fait qu'on n'a pas beaucoup de recul sur les effets potentiels.

Il n'y a pas eu de comparaison dans cette troisième ligne à autre chose qu'au placebo. Il n'y a pas de comparaison aux comparateurs que sont les anti-JAK ou l'ustékinumab. Il n'y a pas d'avantage évident par rapport aux autres comparateurs potentiels. Il y a la voie orale, mais les anti-JAK sont également par voie orale.

S'il faut le positionner, on ne peut le positionner qu'avec une ASMR de niveau V, puisqu'il n'y a aucune raison de donner un service médical rendu supérieur par rapport aux comparateurs potentiels.

Quant au SMR, je suis entièrement d'accord avec Monsieur Bigard. Je crois que sur les données, il y a un effet. On peut avoir recours à ce médicament dans la stratégie d'empilement des traitements rendue nécessaire par la perte d'efficacité progressive des différents traitements proposés dans cette pathologie, mais cette quantité d'effet semble, dans la population concernée, faible, et d'autant plus faible que dans le sous-groupe non stratifié des patients qui ont plusieurs lignes préalables, l'effet semble encore plus faible que chez ceux qui arrivent directement en troisième ligne. Je ne sais pas si j'ai été très clair, mais il y a une quantité d'effet qui, dans les lignes avancées, semble plus faible.

Sur le plan de l'ISP, je ne vois pas de raison de donner un ISP à ce médicament.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci à vous tous. Sylvie, on t'a tendu la perche. Veux-tu intervenir ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, je veux juste confirmer ce qui vient d'être dit, c'est-à-dire que le contrôle des risques d'erreur a été pris en compte à travers des familles d'hypothèses et ce qu'on appelle une procédure un peu hiérarchique de gate keeping, avec des procédures de Hochberg pour calculer les degrés de signification, mais sur les analyses en sous-groupes, il y en a presque une vingtaine qui ont été prévues, et il n'y a rien qui est dit juste le fait qu'ils ne les feraient pas si cela concernait moins de 5 % des sujets.

Ce que je trouve vraiment dommage — et je vais me répéter, mais à force, au moins vous l'entendrez -, c'est le fait qu'il n'y a pas de test d'interaction. Je pense que nous sommes en droit de leur demander, devant tous ces forest plots qui foisonnent dans nos dossiers, d'associer des tests d'interaction.

Dans la mesure où en plus, les comparaisons se sont basées sur des effectifs moindres, donc de moindre puissance, avec un risque alpha de faux positif qui n'est pas contrôlé non plus, puisque ce n'est pas pris en compte dans ces analyses répétées. Ou a minima, on ait quand même un test statistique qui nous dise qu'il y a un signal pour dire que quantitativement, l'effet du traitement peut dépendre des caractéristiques des patients, puisque c'est normalement pour cela qu'on le fait.

Je le répète, et je ne sais pas si les laboratoires l'entendront, je pense qu'il ne devrait pas y avoir de forest plot sans test d'interaction, sauf si effectivement c'est une sous-population qui a été prédéfinie dans le protocole, avec un contrôle des risques d'erreur, à la fois donc de la puissance et du risque de faux positif qui est le risque alpha. C'est ma position générale sur ce type de dossier.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Sylvie. Michel Clanet ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne veux pas revenir encore une fois sur ma remarque de tout à l'heure concernant l'absence de comparaison avec un comparateur actif alors que c'était possible. C'est le premier point, mais la deuxième chose que je voulais demander à Hugues et Monsieur Bigard est la suivante. Par rapport au dossier ZEPOSIA, auquel nous avons donné un SMR insuffisant, qu'est-ce que celui-là a de plus pour qu'on lui donne un SMR suffisant ?

M. le Pr BIGARD.- Il est un peu meilleur du point de vue de la différence statistique.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- La méthodologie de l'étude n'est pas la même. Là, il y a deux études qui sont quand même propres, comparatives, alors que pour ZEPOSIA, c'était quelque chose de tout à fait inhabituel comme étude. C'était des cohortes successives, mélangées, dont certaines étaient contrôlées et certaines n'étaient pas comparatives. La méthodologie de ZEPOSIA sortait complètement de ce que l'on fait habituellement et elle était très difficile à interpréter. Là, on a quand même deux études bien faites, même si on aurait aimé en avoir deux à long terme. Ce sont deux études bien faites, il y a une stratification sur les patients naïfs et non naïfs. Je pense qu'il y a une bien meilleure qualité méthodologique par rapport à ZEPOSIA, c'est incontestable.

M. le Pr BIGARD.- Est-ce que je peux ajouter quelque chose ? Ce qui me gêne un peu aussi dans ce dossier, c'est qu'ils ont inclus les rectites. A priori, ils ont fait un article qui vient de paraître il y a un mois en disant « on a les mêmes résultats que dans le groupe global », mais sans détailler. On ne sait pas ce qui arrive aux gens qui ont reçu des biothérapies avant.

Grosso modo, s'ils sortent comme cela, ce sera le seul médicament qui aura une indication dans les rectites. Il n'y a pas d'indication dans les rectites pour les anti-TNF et le védolizumab. Bien sûr, c'est utilisé, puisque les gastroentérologues ne sont pas idiots, ils pensent quand même que c'est une forme de RCH, mais là il y a un argument « marketing » qui dit « regardez, nous sommes les seuls à avoir l'AMM dans les rectites et il faut se servir de notre médicament peut-être avant les autres », ce qui ne me paraîtrait pas être une bonne chose.

C'est un peu l'expérience qui parle pour dire que quelquefois, les petites choses dans les AMM peuvent avoir de grandes conséquences.

M. le Pr COCHAT, Président.- Vous avez raison, j'y pensais quand vous en parliez. Par contre, il n'y a pas de stratification « rectite ».

M. le Pr BIGARD.- Non, ils ont 7 % de rectites.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est cela, donc il est difficile de se prononcer, même peut-être dans le cadre de leur « pub », sur une indication spécifique rectite, parce qu'ils ne le démontrent pas.

M. le Pr BIGARD.- Bien sûr, mais ils ont une AMM avec les rectites. Ils ont une AMM 16-18 ans et il y a 3 patients de 16 à 18 ans.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais je parle en tant que pédiatre, ce n'est pas trop gênant, parce que 16 ans et 3 jours ou 18 ans et 3 jours, je ne pense pas que cela fasse une grande différence.

M. le Pr BIGARD.- Je suis d'accord. Les rectites, cela m'embête plus.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord avec vous. Serge Kouzan ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais poser la question à nos trois experts. Si j'ai bien compris, dans ces essais, il y a une différence par rapport aux autres médicaments qui ont été évalués dans les MICI. C'est-à-dire que si j'ai bien compris, il n'y a pas une rerandomisation des répondeurs pour avoir une évaluation à plus long terme. Ici, cela a été un genre d'ITT au long cours.

Je voulais savoir si c'était mieux ou moins bien, et puis si, en comparant avec les autres dossiers où il y a une rerandomisation des répondeurs, cette méthodologie modifie la taille de l'effet par rapport aux autres méthodologies utilisées dans les autres dossiers MICI.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas la même population, puisque d'habitude, la maintenance n'est évaluée que chez les répondeurs en induction. Là, tu prends tout le monde dès le départ, donc je pense que tu as la réponse à ta question. Intuitivement, il est

facile de comprendre que l'effet sur tout le monde en intention de traiter, à long terme, va être forcément moindre que si tu sélectionnes ceux qui ont répondu à l'induction.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je veux bien répondre. C'est effectivement plus propre, comme méthodologie, puisqu'on a les données réelles des patients que tu traites. Le but dans la RCH est d'utiliser le traitement qui a été efficace en attaque et de le poursuivre, ce n'est pas d'avoir un traitement d'attaque puis un traitement d'entretien différent. Quand tu débutes un traitement, tu veux le poursuivre au long cours, donc finalement, cette méthodologie apporte une réponse plus pertinente, plus vraie, en termes d'efficacité réelle de ce que tu attends de ton traitement à 52 semaines.

Après, le souci, bien sûr, c'est qu'il y a beaucoup de perdus de vue, beaucoup d'attrition, forcément, puisque ce sont des traitements qui marchent, mais qui ne marchent pas très bien, avec beaucoup de personnes qui abandonnent le traitement en cours de route du fait d'une inefficacité. Il y a donc une forte attrition et tout le problème de la gestion des perdus de vue, mais cela donne une évaluation meilleure, je pense.

Dans toutes les études où il y a une rerandomisation, ce n'est jamais simple, on peut l'estimer, mais on n'a jamais d'évaluation tout à fait exacte du nombre de personnes initialement randomisées qui restent en réponse complète à 52 semaines. Quand tu fais des calculs approchés, tu arrives toujours à peu près au même nombre selon les études. D'ailleurs, c'est autour de 15 %.

M. le Pr BIGARD.- Le concept actuel, c'est quand même de dire aussi que si les patients sont très inflammatoires, avec du sang, des glaires, ils perdent peut-être beaucoup de médicament et que quelquefois, quand le patient est stabilisé, au bout de 2 mois, 3 mois, on peut diminuer la posologie du médicament qui a permis de le mettre en rémission.

Là, ce type d'étude ne permet pas de le dire puisqu'on n'essaie pas de diminuer, voire d'arrêter le médicament. C'est un peu gênant à mon avis de ne pas savoir si on peut avoir moins de posologie. De façon un peu étonnante, au dernier congrès américain du mois dernier, ils ont fait un papier que je n'ai absolument pas compris. Ils ont pris leurs chiffres et ils ont dit « nous allons faire une fausse rerandomisation, nous prenons cela et nous allons faire comme si nous avions rerandomisé les patients », et grosso modo, on arrive au fait que c'est un bon médicament. Je résume comme cela, mais je n'ai pas compris. Ils disent que c'est un substitut de rerandomisation. Ils sont donc un peu gênés de ce côté-là.

M. le Dr ROUZAN, membre de la CT.- Est-ce à dire qu'on peut comparer les chiffres de la période d'attaque, mais qu'il est difficile de comparer les chiffres à 52 semaines entre ce médicament et les autres ?

M. le Pr BIGARD.- On ne peut pas.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- On ne peut pas directement. Ceci dit, quand on fait les calculs chez tous les autres — parce qu'on refait tous les calculs lorsque ce n'est pas clair —, on obtient à peu près 15 % à 20 % de bénéfice par rapport au placebo à 52 semaines, par rapport à la population initialement incluse. C'est à peu près ce qu'on retrouve tout le temps. Là, le chiffre est plutôt autour de 30 %, donc il y a un effet intrinsèque qui est incontestable.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok, très bien. Écoutez, le temps passe. Monsieur Bigard, merci beaucoup pour votre présentation et votre participation à la discussion.

M. le Pr BIGARD.- Merci, au revoir.

(M. le Pr Marc-André Bigard quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous d'autres questions ou commentaires ? Non ? Dans ce cas, je propose que nous passions au vote, avec un miroir quand même, puisque vous avez vu que l'indication n'était pas exactement superposable à l'AMM, puisqu'on est en troisième ligne. D'après la demande du laboratoire, c'est après échec du traitement conventionnel et d'au moins un médicament biologique tel que les anti-TNF et le védolizumab.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est un point de discussion également, parce que pour tous les autres au même niveau de ligne, nous avons mis sur le même pied le védolizumab et les anti-TNF, qui se sont comparés entre eux et que nous positionnons de façon privilégiée en deuxième ligne. Je proposerais plutôt, comme nous l'avons fait pour les autres, de proposer après échec d'un anti-TNF et du védolizumab.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est ce que nous avons fait pour tous les dossiers que nous avons vus récemment, absolument.

M. le Pr COCHAT, Président.- Et donc pas après échec des traitements qu'ils appellent conventionnels ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Si, c'est après échec des traitements conventionnels, et d'un anti-TNF et du védolizumab.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok, d'accord. Très bien. Oui, il faut être cohérent avec les autres. Cela fait donc un miroir à voter. Le Bureau n'était pas très enthousiaste, et nous hésitions entre un SMR insuffisant et un SMR faible, avec ASMR V, sans ISP, et un SMR insuffisant en miroir évidemment. Allons-y.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Pour le premier SMR, il y a 11 voix pour un SMR insuffisant et 9 voix pour un SMR faible. C'est donc un SMR insuffisant. Pour le miroir, il y a 20 voix pour un SMR insuffisant.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est un SMR insuffisant et un SMR insuffisant. Merci.