



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 septembre 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.

Audition - Inscription - VELSIPITY 2 mg (étrasimod arginine) (CT-20712)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On a ensuite une audition de Pfizer, on peut les faire rentrer.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

(Sandrine Benaroche, Pr Laurent Peyrin-Biroulet, Dr Amira Bouzidi, Yves Brault rejoignent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour messieurs, dames de Pfizer. On va revoir ensemble le dossier de VELSIPITY qui va nous être présenté d'abord par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes précises pour nous présenter vos données et 10 minutes de discussion.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. J'ai partagé l'avis qui est l'objet de l'audition. Le médicament, c'est étrasimod. C'est le VELSIPITY, son nom commercial. Ce sont des comprimés dosés à 2 milligrammes. L'indication, c'est la rectocolite hémorragique, je ne vous rappelle pas en détail l'indication. La population cible, ce sont des adultes et des adolescents à partir de 16 ans. Il y avait une demande de prise en charge en ville et à l'hôpital.

La commission a rendu un avis défavorable au remboursement dans l'indication de l'AMM avec un service médical rendu insuffisant, une absence d'ISP, une absence d'ASMR. L'argumentaire concernant la justification de cette position, je la relis brièvement. Prenant en compte les données des deux études pivots de phase III ELEVATE UC12 et UC52, qui, bien que comparatives et randomisées, ont été réalisées en comparaison au placebo alors qu'une comparaison était possible avec un comparateur cliniquement pertinent tant en deuxième ligne, par anti-TNF, ou vedolizumab, qu'en 3ème ligne, notamment avec ustékinumab, STELARA, mais non réalisée par le laboratoire, et de la réalisation inhabituelle d'une seule étude en traitement d'entretien. Etant donné également de l'absence de données d'efficacité et de toxicité de comparaison indirecte permettant d'estimer l'efficacité relative et l'apport éventuel de VELSIPITY par rapport à ces comparateurs cliniquement pertinents. Etant donné également de l'efficacité mal établie de VELSIPITY chez les patients relevant de la troisième ligne de traitement et qui font l'objet de la demande de prise en charge par le laboratoire, puisque les analyses sont basées sur des analyses exploratoires dans un sous-groupe avec un faible effectif. Enfin étant donné le profil de tolérance de l'étrasimod, basé, comme toujours, sur une exposition limitée, mais avec des spécificités que l'on pourra rappeler si vous le souhaitez.

Voilà pour la présentation, Pierre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. C'est à vous.

M^{me} BENAROCHE.- Merci Monsieur le Président, Messieurs les Vice-présidents, Mesdames et Messieurs les membres de la Commission de la transparence et également Monsieur pour le rappel du contexte. Je suis Sandrine Benaroche, Directrice accès au marché. Je suis accompagnée pour cette audition par le Docteur Amira Bouzidi, Responsable médicale en

gastroentérologie, par Yves Brault, Directeur du Département statistique et nous sommes également accompagnés par le Professeur Peyrin-Biroulet, que je vais laisser se présenter.

M. PEYRIN-BIROULET.- Bonjour Monsieur le Président, bonjour à tous. Merci de me recevoir. Laurent Peyrin-Biroulet, je suis PUPH en gastroentérologie à Nancy et Directeur de l'IHU INFINY.

M^{me} BENAROCHE.- Je souhaiterais dans un premier temps revenir sur la présentation rapide de notre médicament, VELSPITY et ses particularités. Effectivement, cela a été rappelé, c'est une molécule qui représente un nouveau mécanisme d'action en tant que modulateur des récepteurs de la sphingosine 1- phosphate. C'est également une nouvelle option thérapeutique par voie orale, en une prise par jour et notamment le premier traitement avancé par voie orale à disposer d'une indication dans la RCH dès l'âge de 16 ans.

Ce produit a obtenu une AMM dans le traitement des patients âgés de 16 ans et plus, atteints de rectocolite hémorragique, modérément à sévèrement active, en cas de réponse insuffisante, de perte de réponse ou d'intolérance à un traitement conventionnel ou un traitement biologique.

Dans le projet d'avis, reçu en date du 10 juillet 2024, la Commission de la transparence a octroyé pour VELSPITY un SMR insuffisant dans un périmètre plus restreint que celui de l'AMM, c'est-à-dire en cas d'échec des traitements conventionnels ou d'un médicament biologique parmi les anti-TNF-alpha et le védolizumab.

Aujourd'hui, pour cette audition, nous revendiquons un SMR modéré dans un périmètre de remboursement différent de celui initialement demandé et qui correspond à un positionnement uniquement après échec des traitements conventionnels à au moins un anti-TNF-alpha et au védolizumab. Ce positionnement est aligné à celui d'OMVOH, qui est le dernier médicament qui a été évalué par la Commission de la transparence dans la RCH. Nous revendiquons également une ASMR V dans la stratégie thérapeutique, de troisième ligne et plus de la RCH.

Je vais tout d'abord laisser la parole au Professeur Peyrin-Biroulet et à Amira Bouzidi pour vous redonner les éléments de contexte sur la pathologie et le développement clinique de VELSPITY.

M. PEYRIN-BIROULET.- Ce qui est important de rappeler ici, c'est de se focaliser sur la troisième ligne. On ne va pas reparler des lignes d'avant, ce n'est pas le sujet aujourd'hui. Il faut savoir qu'en troisième ligne, c'est vrai qu'il y a plusieurs avantages. Il y a nécessité de nouveaux mécanismes d'action de molécules orales. Vous savez que le gros problème actuellement, c'est que les molécules orales à notre disposition, par exemple les JAK, ne sont pas destinées à tous les patients, que ce soit sur la localisation de la maladie, la *safety*, le rapport risque, etc. C'est un point très important. À l'heure actuelle, dans notre pratique, après maintenant deux décennies d'utilisation de thérapies avancées, c'est cette troisième ligne qu'on a besoin désormais, de nouvelles molécules avec un nouveau profil et également un nouveau mécanisme d'action.

Au niveau des besoins non remplis, vous le savez, la rectocolite hémorragique peut toucher à tout âge, mais bien entendu préférentiellement l'adulte jeune de 20 à 30 ans. C'est une maladie invisible, mais un fardeau clinique, mental et social qui est important chez ces patients. Un point important, c'est le taux de persistance, il reste relativement faible, cela avait été souligné. Il y a aussi le gros problème qu'on a à l'heure actuelle, c'est qu'on doit faire beaucoup de *switchs*, de *cycling*, mais le gros souci qu'on a, c'est qu'on n'a aucun facteur à l'heure actuelle pour savoir quel traitement doit être administré à quel patient.

Dans une étude récente, une étude du SNDS RELATION, il y avait aussi l'étude en vraie vie, on sait que les taux de persistance sont relativement faibles puisque malheureusement, par molécule, ils tournent autour d'un an pour des maladies desquelles se déclenchent, qui sont bien entendu jusqu'à la fin de la vie du patient. Il y a la colectomie qui parfois peut être considérée, mais vous savez que la colectomie, maintenant, c'est très clair, lorsqu'on regarde l'histoire naturelle, il va y avoir des complications immédiates et tardives chez quatre patients sur dix.

Ce qui est intéressant dans le design des études ELEVATE, il y a eu déjà plusieurs études, on y reviendra, des études d'induction qui ont nécessité de repiquer. Vous savez que c'est une demande des autorités régulatrices, notamment au niveau européen et au niveau américain. Pourquoi ? Parce que l'effet placebo n'est pas encore totalement maîtrisé, que les quantités d'effets de traitement varient encore très de manière importante dans les MICI d'une étude à l'autre. C'est vraiment quelque chose qui est très important.

Les critères d'inclusion étaient aussi importants, on y reviendra. Ce sont des critères d'inclusion qui étaient plutôt standards, sauf pour une chose pour la première fois, c'est pour cela que c'était aussi très attendu. Vous savez qu'il y a un tiers des patients qui ont une rectite, donc un tiers des patients en pratique clinique pour lesquels on n'avait pas de thérapie avancée à l'heure actuelle. Ces patients ont été inclus. Cela concerne pour la première fois toutes les localisations de la maladie.

Il y a un programme clinique pertinent et important. On est retourné à ce que l'on faisait à l'époque, il y a vingt ans avec les anti-T9, puisqu'on s'est rendu compte que les études de *randomisation*, le problème, c'était difficile de savoir in fine ce qui allait se passer pour nos patients en vraie vie, puisqu'on ne savait plus le dénominateur, etc. Là, c'est vrai qu'on est revenu au *Real-Through* qui correspond à ce que l'on voit dans notre pratique clinique. Bien entendu, dans ces essais, il va y avoir plus de sorties d'essai, on y reviendra, mais quand on traite 100 patients, on va savoir in fine combien vont bien.

Au niveau du critère de jugement principal, je reviendrai dessus, c'est un critère de jugement principal qui est important, qui est la rémission clinique. Il faut savoir que la rémission clinique, c'est un terme qui est un peu galvaudé à l'heure actuelle. On a essayé de changer, mais pour l'instant, il persiste dans la littérature, mais ce qu'il veut dire c'est tout de même une rémission complète à la fois clinique et également une très nette amélioration des lésions endoscopiques. Ce qu'il faut retenir sur la caractéristique des patients à l'entrée, il y avait à peu près, quand on regarde au niveau des caractéristiques de patients, on ne va pas les refaire en entier, bien entendu, il y avait ce côté rectite qui était une nouveauté, mais aussi le fait qu'un tiers des patients avait été exposé à au moins un traitement avancé. Il y a souvent de

nouveaux termes dans les MICI qui arrivent, les traitements avancés qui sont les biothérapies, plus les petites molécules orales et puis, selon le score de Mayo, au moins 50 % des patients qui avaient une activité sévère.

Lorsqu'on regarde sur les essais cliniques, vous savez que là, c'était un score MMS qui était entre 9 et 12, puisqu'il y avait eu le débat sur le score 4 qui était tout à fait d'ailleurs justifié. Lorsqu'on regarde sur la rémission clinique, ce qui est intéressant, c'est la quantité d'effets de traitement qu'on voit de la semaine 12 à la semaine 52. Vous savez qu'on considère qu'à partir de S10, de 10 % d'écart, cela commence à être intéressant dans les MICI. À partir de 15 %, bien entendu, c'est déjà une quantité d'effets qui est importante. Là, c'est vrai qu'il est à 20 et 25 % selon le S12 et le S52, donc une quantité d'effets de traitement qu'on peut considérer tout de même comme importante dans la prise en charge des MICI.

Un point important, c'était du *Treat-Through*, donc tous les patients randomisés ont été inclus dans l'analyse d'efficacité. On n'est plus dans du *randomisation*. Les patients qui n'ont pas complété l'étude, bien entendu, ont été considérés comme des non-répondeurs. Enfin, les données qui reflètent ce qu'on voit dans notre pratique.

Ici, ce sont les critères de jugement secondaire hiérarchisés. Je ne crois pas que ce soit nécessaire de revoir tous les critères un par un, mais lorsqu'on regarde au niveau de la population globale, déjà, on voit qu'ils étaient tous statistiquement significatifs, avec à chaque fois entre 15 et 25 % de quantité d'effets de traitement, quel que soit le critère de jugement secondaire regardé, indépendamment de sa hiérarchie. Ce qui nous intéresse plus, bien entendu, c'est la rémission clinique sans corticoïdes, l'amélioration endoscopique, la cicatrisation muqueuse. Là, ce qui est très intéressant de noter, c'est que chez ces patients, on voyait que les chiffres se maintenaient avec une quantité d'effets de traitement qui était autour de 25 %.

Au niveau de la rémission clinique soutenue, qui avait été soulignée par les experts et par les différents commentateurs qu'il y avait eu. C'est un point important, qui n'a pas été toujours très bien analysé et analysé de manière différente selon les essais. Il y a un élément à mettre vraiment en avant ici, c'est le fait que 66 % des patients qui atteignaient la rémission clinique la maintenaient, c'est énorme. C'est ce qu'on s'attend avec des molécules orales non-immunogènes qui sont bien tolérées. Quasiment trois quarts des patients avaient une amélioration endoscopique et une rémission symptomatique qui se maintenaient. Ce sont des chiffres, mais qui sont connus par rapport notamment aux biothérapies où il y a un peu plus de souci.

C'était une étude importante. C'était une étude de réplication qui souligne qu'on doit encore passer par des études par placebo, comme cela est recommandé. Puisque c'est vrai que d'une étude à l'autre, on fait deux études et on peut voir des petites différences. Ce qui est important, c'est que là, globalement, quand on regarde le critère de jugement principal et les critères de jugement hiérarchisé, cela nous donne un signal homogène avec une efficacité qui est confirmée pour l'étrasimod à la semaine 12. C'est le message qu'on peut avoir ici. Bien entendu, encore une fois, tous les patients randomisés avaient été inclus dans l'analyse.

C'était une analyse importante, une analyse en sous-groupe, pré-spécifiée, mais il n'y avait pas de gestion du risque alpha par définition. C'était une analyse exploratoire, mais c'est intéressant parce que vous savez qu'on est dans un contexte, je ne vais pas vous le rappeler, on est au contexte des soins de S1P. On n'attend pas cette classe en troisième ligne en tant que clinicien pour pouvoir éviter la colectomie, mais aussi pour changer le quotidien et l'intestin du patient. Vous savez que sur les S1P, on a vu des données, on ne va pas revenir dessus, vous connaissez par cœur, qui avaient été un peu plus décevantes avec d'autres S1P de cette classe. Là, c'est vrai que ce qui nous a intéressés, parce qu'aussi, ce sont nos populations et malgré les limites de l'analyse, que voyait-on ? On voyait qu'il y avait un bénéfice sur le critère de jugement principal, sur les critères de jugement secondaire chez les pré-exposés à une biothérapie ou un JAK. Ce sont des patients qu'on a de plus en plus dans nos pratiques cliniques. Là, c'est vrai qu'on est content d'avoir cette classe de S1P qui montre un bénéfice clinique au sens large chez ces patients, puisque dans notre pratique, c'est aussi cela qui nous intéressait, notamment avec une différence par rapport notamment aux autres molécules, telles que l'ozanimod.

À niveau de ce critère, c'était la rémission clinique soutenue, la rémission clinique sans corticoïde. Qu'est-ce qui se passait à la semaine 52 ? Je vous l'ai dit, la rémission clinique sans corticoïde, qui est un élément majeur en termes de critères de jugement secondaire, on voit qu'on est à 15 % à la semaine 52 de patients qui avaient pendant plus de trois mois, un critère assez astringent, assez dur, qui maintenait cette rémission clinique sans corticoïde. Puis, sur la rémission clinique soutenue, encore une fois les chiffres à retenir, c'est ce que je vous avais déjà dit, c'est que ces patients, il y avait 2/3 des patients qui maintenaient la rémission clinique et près de trois quarts qui avaient une amélioration endoscopique et une amélioration symptomatique.

Là, je crois que je vais laisser le laboratoire donner une précision ici.

M^{me} BOUZIDI.- Oui, merci, professeur Peyrin-Biroulet. Je me permets de prendre la parole ici brièvement pour répondre à la question que vous aviez posée. On l'a lu dans les transcriptions concernant la réalisation de tests d'interaction pour évaluer les effets du traitement au sein des sous-groupes d'intérêts. Effectivement, ces tests ont été réalisés de façon post hoc, ils ne suggèrent pas d'interactions significatives, sauf pour le critère rémission clinique soutenue. Bien entendu, on peut y revenir à la fin de cette présentation.

M. PEYRIN-BIROULET.- Juste pour dire qu'au niveau de la tolérance, il y avait notamment l'infection, différentes choses. C'est ce qui fait que cette molécule orale a un rapport bénéfices/risques très intéressant, bien entendu les effets bradycardisants, qui étaient légers à modérés, assez facilement gérables en pratique clinique. C'est vraiment le rapport bénéfices/risques qui nous intéresse. En troisième ligne, il n'y a que cette molécule orale.

Pour conclure, on peut dire que d'un point de vue clinique, il y a plusieurs avantages. Un programme de développement clinique pertinent qui inclut, pour la première fois, toutes les localisations de la RCH et un design qui reflète la pratique clinique, un nouveau mécanisme d'action enfin efficace chez les populations bio-exposées, avec un traitement oral qui a un rapport bénéfices/risques favorable et une indication aussi importante dès l'âge de 16 ans.

Je vous remercie.

M^{me} BOUZIDI.- Je reprends la parole ici pour vous présenter cette diapositive qui a pour objectif de vous rappeler que, finalement, le programme clinique de développement d'étrasimod est relativement similaire à celui des molécules que vous avez déjà évaluées et que vous pouvez voir ici. Vous pouvez constater qu'effectivement, la typologie des populations incluses est similaire. On a des populations naïves et des populations déjà exposées à des traitements avancés. Le comparateur a toujours été le placebo.

Concernant les études d'induction, pour la plupart, ils ont réalisé deux études d'induction, sauf pour le STELARA et pour OMVOH, une seule étude d'entretien pour tout l'ensemble de ces molécules et concernant le design de développement, comme le dit le Professeur Peyrin-Biroulet, pour étrasimod on a appliqué le même design que celui des anti-TNF, le design *Treat-Through*, contrairement au design de randomisation pour les autres essais.

Concernant l'analyse du sous-groupe d'intérêts qui est les patients bio-exposés, vous pouvez voir aussi que pour l'ensemble de ces molécules, il n'y a pas eu de gestion du risque alpha, ce sont donc des analyses à titre exploratoire.

Au vu de tout ce qui vous a été présenté par le Professeur Peyrin-Biroulet en termes de besoin de disposer de nouveaux mécanismes d'action, au vu des bénéfices confirmés d'étrasimod et au vu également de son mode d'administration par voie orale et en une prise par jour, la place de VELSPITY est en troisième ligne après échec des traitements de première ligne que sont les anti-TNF et le védolizumab, au même titre qu'OMVOH et que les inhibiteurs de JAK. Cela permettra d'avoir une option orale nouvelle sans restriction d'utilisation, contrairement aux inhibiteurs de JAK.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci. On va s'en tenir là. Je propose qu'on passe à la discussion. On a une première question de Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Bonjour à tous. Merci de votre exposé. J'ai un commentaire et deux petites questions. Le premier commentaire, c'est que, comme toujours, à ce stade de la stratégie thérapeutique, on déplore l'existence de comparaisons vis-à-vis des comparateurs pertinents. C'est vrai également pour les molécules récentes que vous avez citées, alors que ces comparaisons sont possibles et ont été faites dans d'autres pathologies.

Les deux questions. La première, c'est que dans la population d'intérêts, celle pour laquelle on demande la prise en charge, qui représente une sous-population des deux études princeps, on voit qu'il y a une perte d'efficacité, pour autant qu'on puisse en juger, avec une efficacité qui est à peu près deux fois moindre dans cette sous-population par rapport à la population globale. Je voulais voir votre analyse là-dessus, sur le fait qu'en ligne plus avancée, l'efficacité du médicament semble être moins importante.

La deuxième chose, on a été aussi étonné de la disparité des chiffres de rémission clinique à S12 entre la première étude qui montre effectivement un taux qui est tout à fait notable et la seconde qui est autour de 10 % et qui montre tout de même un résultat beaucoup plus modeste. Merci.

M. PEYRIN-BIROULET.- Juste un tout petit mot. En effet, disons que sur les études face-face, cela n'a jamais été fait dans les MICI lors du développement d'un médicament. Cela a toujours été fait après l'obtention d'une phase III. Peut-être que cela arrivera un jour. Le gros problème qu'on a, et cela répond à la deuxième question, c'est que justement les deux études d'induction montrent des résultats un peu différents. Justement, cela répond sur le fait qu'on ne peut pas faire d'emblée des études face-face puisqu'on est obligé de passer par ces phases de placebo où il y a un effet placebo qui n'est toujours pas contrôlable, malheureusement. C'est pour cela que c'est encore dans les recommandations.

Sur la quantité d'effets de traitement, c'est connu qu'au cours du temps, l'effet placebo change et l'efficacité des molécules diminue. C'est assez classique, mais je trouve que la quantité d'effets de traitement qui est maintenue, c'est ce qui est vraiment intéressant pour nous, cliniciens. Je ne sais pas si le laboratoire veut apporter une précision.

M^{me} BOUZIDI.- Je suis complètement d'accord avec ce que dit le professeur Peyrin-Biroulet. Vous voyez dans les deux essais qu'on a finalement un effet de la molécule qui est homogène. Effectivement, dans l'étude de douze semaines, on voit qu'il y a une réponse très marquée du groupe placebo. C'est ce que je voulais vraiment rajouter. Cette réponse très marquée du groupe placebo est beaucoup plus importante que celle qui a été observée dans l'ensemble des essais historiques que l'on vous a présentés, où en général, elle va de 5 à 9 %.

C'est vrai que pour OMVOH, par exemple, qui a été évalué tout récemment, on voit qu'il y a des deltas d'efficacité qui sont au plus faibles et qui sont notamment dues à cette réponse très marquée du groupe placebo.

Encore une fois, ce qu'on peut aussi rajouter, c'est qu'on a réalisé des tests d'interaction malgré cette disparité en termes de taille d'effets. Lorsqu'on regarde les tests d'interaction, ils vont tous dans le bon sens, les *forest plots* vont dans le bon sens. Les tests d'interaction ne suggèrent pas non plus d'interactions significatives en termes d'efficacité entre les deux sous-groupes.

M. PEYRIN-BIROULET.- Ce qui est important, si je peux me permettre, en termes de séquences de *drug development*, comme il faut d'abord qu'on sache s'il y a la drogue marche, c'est vrai qu'on est obligé de faire les placebos et puis les *head to head*. On l'a vu avec le védolizumab et d'autres *head to head* que vous avez évalués récemment, puisque vous avez évalué récemment le risankizumab et le védolizumab dans des *head to head*. C'est vrai qu'on est obligé de suivre cette séquence qui est malheureusement contrainte. Parce qu'on doit d'abord savoir si la molécule marche. C'est vrai.

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

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour. Merci beaucoup pour cette présentation. J'avais quelques remarques et une question. D'abord quelques remarques. C'est vrai que vous êtes les seuls à avoir l'indication à partir de 16 ans, mais finalement, il y a très peu de patients, trois, qui ont été évalués. C'est bien, mais je ne suis pas sûr que ce soit nécessairement à privilégier. Je ne sais pas ce qu'en pense le Professeur Peyrin-Biroulet. C'est le premier point.

Le deuxième point, c'est que vous évoquez l'avis rendu par la Commission pour OMVOH qui a eu un SMR modéré, une ASMR V, pas d'ISP. Je ne suis pas sûr que le niveau de preuve soit tout à fait similaire. En particulier, pour OMVOH, la Commission avait souligné le fait qu'il y avait des critères de jugement qui étaient nouveaux et intéressants, notamment sur les besoins impérieux. Je ne pense pas que vous les avez pour ce produit.

Par ailleurs, le comparateur intéressant, c'est peut-être ZEPOSIA qui a le même mécanisme d'action que ce produit. Pour le coup, le mécanisme d'action n'est pas prédictif du bénéfice clinique, on le savait. Pour ZEPOSIA, la Commission n'avait pas été très séduite avec un SMR insuffisant. On n'est pas isolé. Les Allemands et d'autres ont été très réservés sur la place de ce produit. Qu'est-ce qu'il finalement ferait pour vous, au vu des résultats disponibles, que celui-là serait meilleur ?

Enfin, dernier commentaire, la stratégie que vous avez mise en œuvre pour réaliser l'étude. Il y a d'ailleurs une seule étude d'entretien, une réplication contre-placebo dans une seule étude d'entretien. C'est un schéma qui est inhabituel. D'ailleurs, votre diapositive le montre bien, puisqu'à partir de 2015, c'est la randomisation qui a été mise en œuvre. Finalement, c'est vrai que vous avez raison, parce que cela colle plus à la pratique, c'est juste. Par contre, il y a une très forte attrition, plus de 50 %. Du coup, cela affaiblit les résultats. Quand on regarde la taille des effectifs, cela devient très hasardeux de conclure. La position de la Commission me semble tout à fait discutable dans tous les sens.

M. PEYRIN-BIROULET. - Merci beaucoup pour vos questions et vos commentaires. Je répondrai juste sur deux ou trois aspects. Sur le côté adolescent, il y a deux choses, pour être totalement transparent avec vous, au-delà de 16 ou 17 ans, comme le docteur Blondon ou d'autres, le font en pratique clinique, les patients de 17-18 ans, pour être honnête, on les traite souvent comme des adultes. On va le dire entre nous, il y a les limites de cette analyse, etc. En effet, je ne pense pas que ce soit l'élément de différenciation majeure. C'est le point de vue du clinicien, pour être totalement transparent.

Sur le reste, si je puis me permettre, connaissant un peu, par différentes fonctions, ce qui se passe en Suisse, en Allemagne, dans tous les pays, je suis OK pour les réserves, mais les produits sont tout de même bien prescrits dans ces pays et utilisés par nos pays limitrophes déjà chez beaucoup de patients, avec une belle expérience déjà pour l'ozanimod et d'autres.

Pour le reste, je laisse peut-être le laboratoire répondre.

M. BOUZIDI. - Merci, Professeur Peyrin-Biroulet. Déjà, pour répondre, effectivement, nous avons une AMM à partir de l'âge de 16 ans. Elle a été octroyée par l'EMA.

Sur la question concernant les impériosités, vous posiez la question de savoir par rapport à OMVOH, nous avons également évalué les impériosités dans nos essais de phase III, que ce soit pour les deux études. Il est vrai qu'elles n'ont pas été incluses dans la séquence hiérarchique, mais vous avez les résultats et une amélioration significative des impériosités sous étrasimod.

Puis, vous faisiez le commentaire sur une seule étude d'entretien. C'est ce que je vous présentais, dans le tableau récapitulatif. Toutes les molécules, et vraiment, là, j'insiste, toutes les molécules ont réalisé une seule étude d'entretien. Il y a des différences concernant, par exemple, les dosages qui ont été utilisés, c'est-à-dire avoir une dose d'entretien minimale versus une dose plus importante. Mais une seule étude d'entretien a été réalisée pour l'ensemble de ces molécules. Encore une fois, vous l'avez sur cette diapositive, c'est un schéma qui est relativement similaire. Effectivement, le design *Treat-Through*, comme le disait le Professeur Peyrin-Biroulet, permet d'avoir une vision beaucoup plus fidèle puisqu'on n'est pas sur de la re-randomisation, donc on n'exclut pas les patients qui n'ont pas finalement atteint cette définition stricte de la réponse clinique. On évalue tous les patients jusqu'à 52 semaines.

Il y a une forte attrition, effectivement, mais il n'y a pas de biais d'attrition puisque tous les patients qui n'ont pas complété l'étude sont inclus comme non-répondeurs. C'est pour cela que vous avez finalement, sans aucune comparaison, parce qu'on ne peut pas faire de comparaison avec les essais de randomisation, vous avez des taux de réponse qui sont plus bas que ceux des essais de re-randomisation, où là, on est sur une population sélectionnée que de patients qui ont déjà répondu à la fin de la phase d'induction.

M. PEYRIN-BIROULET.- C'est vrai que le fait qu'il y ait une seule étude d'entretien, ce qui est tout à fait vrai, vous l'avez souligné, c'est vrai que c'est aussi dans les interactions qu'on a avec l'EMA. Mais bon, je n'ai pas les FDA, mais c'est important aujourd'hui. C'est vrai que c'est aussi dans les interactions entre les laboratoires, l'EMA, les experts, etc., ce qui recommande l'EMA et la FDA. Pour l'instant, on n'a jamais eu de remarques à ce niveau, c'est vrai. Mais, le commentaire est intéressant.

M^{me} BOUZIDI.- Si je peux également me permettre, concernant l'étrasimod, encore une fois, on a un bénéfice qui est confirmé dans ces essais ELEVATE dans la RCH. Il est en cours de développement dans la maladie de Crohn avec des résultats probants de la phase II. Il est également en développement dans l'œsophagite à éosinophile. Effectivement, il y a aussi des différences de méthodologie que vous-mêmes, vous aviez soulignées dans les transcriptions : la méthodologie est robuste. Nous sommes sur deux études qui sont similaires en termes d'inclusion de patients. Nous n'avons pas une étude en ouvert versus une étude contre placebo. Nous avons des définitions qui sont similaires des critères, des *endpoints*, contrairement aux essais ZEPOSIA. Nous avons également des résultats qui sont significatifs, bien qu'exploratoires, à l'issue de la phase d'induction dans l'étude ELEVATE-52, ce qui n'était pas le cas dans les essais dose animaux. C'est parmi les principales différences que vous-mêmes vous aviez soulignées, que ce soit dans l'avis de ZEPOSIA ou que ce soit dans le projet d'avis de VELSIPITY.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup. Merci pour vos réponses et vos commentaires. Le temps imparti est terminé. Merci et bonne fin de journée. Merci.

(Sandrine Benaroche, Pr Laurent Peyrin-Biroulet, Dr Amira Bouzidi, Yves Brault quittent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Hugues, tu veux reprendre la parole ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, je vais reprendre la parole pour réexpliquer la position que j'avais déjà défendue concernant ce médicament et que je vais de nouveau défendre. Pour une fois, les propos qui ont été tenus par le laboratoire sont clairs, factuels et reflètent bien la situation.

Il faudrait rappeler que la rectocolite est une maladie chronique, une maladie invalidante, une maladie pour laquelle on n'a pas de traitement curatif et pour laquelle on a des traitements suspensifs qu'on utilise de façon séquentielle et qui ont tous une perte d'efficacité au bout d'un temps variable selon les individus, quand il y a une réponse, puisque tous les individus ne répondent pas à tous les traitements. Comme cela a été rappelé, on n'a pas ce critère prédictif d'efficacité de chacun de ces médicaments.

On sait globalement, bien qu'il n'y ait pas de comparaison *head to head*, que certains médicaments ont un peu plus de taux d'efficacité que d'autres, de réponse clinique que d'autres, mais aucun n'a un taux de réponse extrêmement important ni une durée de réponse indéfinie. La stratégie thérapeutique, c'est vraiment une utilisation séquentielle de tous les médicaments disponibles jusqu'à ce qu'on n'en ait plus.

On utilise de façon séquentielle les différents médicaments. A ce titre, tout médicament qui a établi un effet intrinsèque, ce qui est très clairement le cas pour ce médicament contre placebo dans une population assez globale, tout médicament est bon à prendre. Le fait qu'effectivement, la qualité de la démonstration dans la population revendiquée, c'est-à-dire en troisième ligne, ne soit pas forcément optimale, à mon avis, n'obère pas l'utilisation de ce médicament.

Pour moi, ce serait une perte de chance de ne pas l'avoir à disposition, dans la mesure où le fait qu'il y ait un taux un peu plus faible de répondeurs en troisième ligne par rapport aux lignes antérieures ne signifie pas qu'il n'y ait pas de répondeurs du tout. Ce médicament peut tout à fait bénéficier à certains patients, encore une fois, sur une base qui n'est pas prévisible parce qu'on n'a pas de facteur prédictif de réponse, mais qu'il soit dans l'arsenal thérapeutique, dans les lignes avancées, me paraît tout à fait indispensable.

Encore une fois, j'insiste, ce serait une perte de chance pour un certain nombre de patients de ne pas disposer ce médicament dont l'efficacité, l'effet intrinsèque a été démontré de façon tout à fait robuste et j'insiste là-dessus. Les revendications du laboratoire modéré, V, aligné sur OMVOH, au regard des résultats et de la qualité de la démonstration, me paraît tout à fait légitime.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Catherine.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Moi aussi, je vais m'aligner avec Hugues pour défendre ce médicament. Tout simplement parce que la rectocolite hémorragique évolue en crise, que ce n'est jamais terminé et que ça peut l'être aussi. Il y a des lignes à mettre en place et que le besoin impérieux c'est le facteur essentiel de la perte de qualité de vie. Ce sont des données exploratoires, mais je pense tout de même qu'il faut le mettre sur l'étagère du prescripteur.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Y a-t-il d'autres commentaires ? Dans ce cas, on va revoter sur le maintien ou pas de l'avis précédent qui était un SMRI. Je propose qu'on vote directement ce qu'on mettrait, soit SMRI si c'est maintien, soit autre chose si vous ne souhaitez pas maintenir le SMRI, en n'oubliant pas l'ISP si vous évaluez avec SMR/ASMR. Pour le SMRI, mettez une ASMR aussi, si possible.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Il y a 19 voix pour pas d'ISP, 12 voix pour un SMR modéré et 7 voix pour faible, et 19 voix pour une ASMR V.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est pas d'ISP, modéré, V. Merci à tous.

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