HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 juillet 2025

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.

Seul l'avis d… …atoire

Examen - Extension d'indication - TREMFYA 100 et 200 mg (rectocolite hémorragique active) (guselkumab) (CT-21297)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à TREMFYA qui va nous être présenté par notre chef de projet. On fait rentrer Monsieur Bigard.

M^me^ LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Monsieur Bigard en situation de conflit d'intérêts.

(Marc-André Bigard rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Bigard. Merci de vous joindre à nous pour l'évaluation de TREMFYA qui va nous être présentée par notre chef de projet. Ensuite, vous interviendrez. Ensuite, on aura Hugues Blondon comme rapporteur interne.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Rebonjour Monsieur Bigard. Aujourd'hui, vous examinez un nouveau médicament, pas un nouveau mécanisme, mais une nouvelle substance active, dans le traitement de la rectocolite hémorragique chez l'adulte. Il s'agit de TREMFYA. Il se présente pour induction en forme injectable par voie intraveineuse et pour le traitement d'entretien sous forme de traitement administré par voie sous-cutanée. Le médicament est le guselkumab. C'est un anticorps dirigé contre le fragment p19 de l'interleukine 23. À noter que ce mécanisme d'action est également celui d'un autre médicament que vous avez déjà évalué, à savoir le mirikizumab, OMVOH.

Le laboratoire demande une inscription en ville et hôpital. On reviendra au moment de la discussion sur la stratégie thérapeutique et sur votre discussion sur les appréciations que la commission a faites de OMVOH. L'indication, c'est la rectocolite hémorragique active chez l'adulte, modérée à sévère, avec des nuances sur le libellé revendiqué par rapport au libellé AMM revendiqué.

Un petit rappel historique. Le produit a d'abord obtenu une AMM dans le psoriasis en plaques. Ensuite, il a obtenu une extension d'indication, trois ans plus tard, en 2020, dans le rhumatisme psoriasique. Enfin, depuis février 2025, il a obtenu un avis favorable par l'Agence européenne pour la prise en charge chez les patients adultes, atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère, et dès la deuxième ligne.

Un petit rappel tout de suite des différentes lignes de traitement. Ce sera plus clair ensuite pour les revendications du laboratoire, la présentation des résultats et votre discussion. La RCH est une maladie qui évolue au long cours avec des poussées successives et il y a potentiellement un épuisement au traitement. Dans ce contexte, la première ligne, ce sont les traitements conventionnels. Là, on est après la première ligne.

Ensuite, en deuxième ligne, on a trois anti-TNF, dont l'infliximab qui est celui qui a probablement le meilleur niveau de preuve. On a également le vedolizumab, ENTYVIO, qui est un mécanisme d'action différent des anti-TNF.

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

En troisième ligne, on peut envisager chez certains patients de changer d'anti-TNF ou d'ajuster la posologie. C'est une première option. Une deuxième option chez les patients naïfs de vedolizumab, c'est d'envisager la prescription du vedolizumab. Une autre option, c'est de prescrire l'ustekinumab, STELARA, qui a également un autre mécanisme d'action proche de celui du médicament qu'on voit ainsi que OMVOH. Ensuite, on a également l'etrasimod, VELSIPITY, qui a également un autre mécanisme d'action.

Enfin, on a les inhibiteurs de Janus kinase qui se caractérisent par le fait qu'ils sont administrés par voie orale, qu'on a réévalués dans le cadre des conclusions du PRAC il y a quelques mois. On l'a positionné quand il n'y avait pas de traitement plus approprié pour prendre en compte les risques qui avaient été mis en évidence pour l'un des anti-JAK, à savoir le tofacitinib. Le PRAC a considéré qu'il y avait un effet classe.

Voilà pour le rappel des différentes options thérapeutiques.

Ensuite, les revendications du laboratoire. Le libellé de l'indication est clair : la rectocolite hémorragique. Les conditions de la prescription, c'est en cas d'échec à un traitement conventionnel ou à un traitement biologique, c'est l'AMM. Maintenant, ce que revendique le laboratoire, c'est en cas d'échec à un traitement conventionnel, à au moins un anti-TNF et au vedolizumab. Par contre, ils ajoutent quelque chose, une nouvelle revendication pour le vedolizumab : « excepté dans les situations cliniques particulières dans lesquelles ce dernier n'est pas approprié ». Il faudra penser à le positionner sur cette revendication.

Le SMR revendiqué, il est important dans cette indication, sinon il n'y a pas de revendication de prise en charge, en miroir SMR insuffisant en deuxième ligne. L'ASMR, c'est une ASMR V avec un libellé revu. Il n'y a pas de revendication, il n'y a pas d'impact supplémentaire attendu, revendiqué par le laboratoire sur la santé publique. Le laboratoire considère qu'il s'agit d'une nouvelle option thérapeutique pouvant être proposée dès la troisième ligne. Enfin, la population cible dans le périmètre de l'indication revendiquée pour la prise en charge serait d'au maximum 7 500 patients selon le laboratoire.

Le plan de développement disponible. Principalement vous disposez de résultats de deux études cliniques, multicentriques, comparatives versus placebo, randomisées en double aveugle. C'est le programme d'études QUASAR. C'était chez des patients adultes qui pouvaient être en échec ou en intolérance, soit à un traitement conventionnel, corticoïdes, immunomodulateurs conventionnels, azathioprine, 6-mercaptopurine ou à un traitement biologique. Là, c'était les anti-TNF ou le vedolizumab et/ou un inhibiteur de Janus kinase, en pratique, c'était le tofacitinib.

Ces deux études, il y en a une qui dure 12 semaines et qui vise à montrer par rapport au placebo la supériorité d'efficacité pour induire une rémission. La deuxième étude, c'est une étude d'entretien pour maintenir la rémission. Elle est de 44 semaines supplémentaires avec re-randomisation des patients répondeurs dans les études d'induction et qui a évalué deux doses de guselkumab, toujours en comparaison au placebo.

On a également les résultats d'une étude de recherche de doses de phase IIB qui a duré 12 semaines. Seuls les résultats pour la dose qui a été validée par l'AMM sont pris en compte.

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

Pour la tolérance, on prend tout en compte. On a également une phase d'extension à long terme de 92 semaines qui était possible avec des résultats présentés. Enfin, on a une comparaison indirecte faite selon une méta-analyse en réseau.

En rappel, le plan de développement pour les études pivot. On voit bien la comparaison au placebo, on voit aussi le *flowchart* avec le nombre de patients qu'on trouve dans les études d'entretien, les différentes posologies testées. Des patients vont recevoir un placebo jusqu'à 52 semaines.

Les points de discussion : ces deux études de phase III, randomisées contre placebo, sans groupe contrôle actif, en traitement d'induction et d'entretien, permettent de conclure que TREMFYA a démontré sa supériorité par rapport au placebo. Les résultats seront discutés par Monsieur Bigard en termes de quantité d'effets, dans une population qui était environ pour moitié naïve d'anti-TNF, de vedolizumab ou d'un anti-JAK. Cette démonstration est faite sur des critères cliniques, endoscopiques et de qualité de vie.

On a les résultats dans le sous-groupe de patients non naïfs au traitement biologique, en pratique, les patients pour qui il y a une demande de prise en charge. Ils nous amènent à lire les résultats dans des sous-groupes, ils sont exploratoires étant donné la méthodologie. Ils suggèrent plutôt une efficacité moindre dans ce sous-groupe en induction et peut-être équivalente en entretien par rapport à la population globale de l'étude. Il n'y a pas d'essai de comparaison directe du guselkumab par rapport à un autre médicament, ni de deuxième ligne, ni de troisième ligne.

Quant aux résultats de la comparaison indirecte, en dehors des considérations méthodologiques, il n'y a pas de bénéfice clinique additionnel du guselkumab en comparaison au médicament de deuxième et de troisième ligne qui est suggéré. Il y a des limites sur l'interprétation de cette méta-analyse, comme toujours. Sur la base des données disponibles, le profil de tolérance apparaît bon.

Finalement, la principale question soulevée, en accord avec les experts pour l'évaluation de ce médicament, c'est de le situer dans la stratégie thérapeutique. Quelle est sa place ? Qu'apporte-t-il par rapport aux médicaments disponibles, notamment par rapport au mirikizumab, qui a le même mécanisme d'action, OMVOH, mais aussi par rapport à des traitements plus anciens, comme STELARA, et de façon générale, par rapport à tous les traitements de troisième ligne disponibles ?

Les questions posées, c'est : quelle confiance avez-vous dans les résultats contre le placebo ? La différence est-elle cliniquement pertinente ? Les résultats sont-ils bien établis ? Deuxième question forte, c'est quel est l'apport et le positionnement du médicament dans la RCH ?

Ce qu'on peut noter, c'est que dans la mesure où il n'y a pas eu de comparaison à l'anti-TNF ou au vedolizumab, les traitements de deuxième ligne, clairement, il n'a pas démontré sa place dans cette ligne. Le laboratoire en prend acte et ne revendique pas de prise en charge dans cette ligne de traitement. Par contre, en troisième ligne, étant donné ce que je viens de vous présenter, a priori, il est impossible, sur la base de données disponibles, de le positionner par rapport aux différentes options thérapeutiques.

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

Enfin, le laboratoire revendique une place en cas de réponse insuffisante de perte de réponse ou d'intolérance au vedolizumab, excepté dans les situations cliniques particulières dans lesquelles ce dernier n'est pas approprié. Il faudra à nouveau que vous discutiez sur cette revendication, qui serait originale par rapport aux autres produits. Voilà pour la présentation.

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

M. BIGARD.- On peut commencer par l'efficacité. On a un dossier qui est extrêmement en phase avec celui d'OMVOH, puisqu'on a une efficacité démontrée contre le placebo modérée. Si je reprends les chiffres, on a 22,6 % des patients qui sont en rémission à S12, versus 7,9 % sous placebo. Ça fait une différence de 14,9 %. On est dans les chiffres d'OMVOH. Comme chez OMVOH, quand on regarde les patients bio-exposés, ça n'a pas été randomisé dès le départ, mais quand on prend ce groupe qui fait environ la moitié des patients, on chute à 8,8 % et on a des chiffres voisins chez OMVOH. Il y a aussi une cicatrisation endoscopique de 16 %. Ça, c'est bien.

Quand on regarde le maintien de rémission, on est plutôt mieux avec une différence à S44 avec 100 milligrammes toutes les huit semaines de 25,2 % et 29,5 % avec une posologie qui est tout de même quatre fois supérieure, puisqu'on a 100 milligrammes toutes les huit semaines ou 200 milligrammes toutes les quatre semaines. On a des chiffres voisins avec des posologies qui sont extrêmement différentes. Chez les patients bio-exposés, on ne retrouve pas non plus de différence importante entre ces deux posologies de 100 milligrammes toutes les huit semaines ou 200 milligrammes toutes les quatre semaines. On peut dire qu'on a une efficacité modeste par rapport à un placebo dans la population générale et on a une perte de réponse bio-exposée.

Ces résultats sont similaires à ceux des autres anti-IL23, le mirikizumab. Les résultats sont connus dans la littérature, j'ai mis la référence dans mon rapport. Pour le SKYRIZI, c'est à peu près les mêmes chiffres. Quand on regarde les chiffres de l'ustekinumab, on est également à peu près dans les mêmes pourcentages.

La stratégie thérapeutique ou comment le situer ? Le chef de projet a dit que c'était impossible de le situer, mais on va essayer tout de même. Première ligne, on ne va pas rappeler la ligne salicylés, corticoïdes, azathioprine. Deuxième ligne : anti-infliximab, anti-TNF et vedolizumab. Généralement, on conseille de commencer par le vedolizumab parce qu'on a une perte de chance. Lorsqu'on commence par l'infliximab, le vedolizumab ensuite répond moins bien. Alors que si on commence par le vedolizumab, il semble qu'on n'ait pas de perte de chance avec les anti-TNF. Il y en a trois, mais c'est l'infliximab, disons le chef de file, et là où on donne le plus de dossiers.

Bien sûr, ces posologies, on peut les optimiser. On ne peut pas dire qu'on a un traitement qui va durer huit semaines, douze semaines, on dit, c'est un échec et que ça ne va pas. On peut optimiser les doses d'infliximab, optimiser les doses de vedolizumab. Tout cela peut être amélioré généralement par une adaptation posologique.

En troisième ligne, on a trois classes, les anti-IL-23, anti-IL-12/23. Je ne crois pas qu'il y ait de grosses différences entre les anti-IL-23 et l'anti-IL-12/23. Il y a les anti-JAK et le modulateur de

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

sphingosine 1-phosphate qui n'a pas démontré dans son dossier de différence, à ce stade, chez les patients réfractaires à un traitement par une molécule avancée.

Je me mets à la place du thérapeute. On se trouve vis-à-vis d'un patient qui a déjà eu de nombreux traitements, de nombreuses adaptations posologiques, souvent. Que veut-on privilégier ? La sécurité ? Alors il faut s'adresser aux molécules type STELARA, OMVOH, TREMFYA. C'est une efficacité modérée, démontrée. Il y a moins de réponses chez les patients bio-exposés, mais on a une très bonne tolérance parce que, vraiment, on a beaucoup d'expériences. Il n'y a pas de différence d'effets indésirables graves, par rapport au placebo. On va jouer la sécurité. Je ne parle pas du LCPT 1.20.11 audio AM qui n'a pas d'efficacité chez les patients exposés dans leur dossier.

Si on veut privilégier l'efficacité, il y a une molécule qui sort. Elle sort pour l'induction dans la méta-analyse. Elle ne sort pas, par contre, pour le traitement d'entretien, mais c'est le RINVOQ. Ce ne sont pas les anti-JAK en général. C'est une molécule qui sort avec un delta d'efficacité de 25 % à S8. On est bien au-dessus des chiffres, on a environ le double des chiffres des autres molécules et 35 % à S52. Surtout, ce médicament on n'a pas de perte de réponse chez les patients bio-exposés. On a 40 % d'efficacité à S8 et 35 % à S52. On ne perd pas d'efficacité chez les bio-exposés.

On a effectivement aussi d'autres avantages : voie orale, rapidité d'action, parce que l'action est extrêmement rapide. Il y a des patients qui vont être bien en une semaine. C'est adapté plutôt aux sujets qui n'ont pas de facteurs de risque cardio-vasculaires, qui sont jeunes, non-fumeurs. Je vous rappelle que dans la RCH on a très peu de fumeurs. C'est moins de 10 % au moment du diagnostic. Ils n'ont donc pas de risque cardio-vasculaire et ils sont vaccinés contre le zona, par exemple. Ce sont des patients différents de patients âgés, avec des facteurs de risque cardio-vasculaires, chez lesquels on va privilégier la sécurité.

Je crois que le choix va se faire à ce niveau, en fonction du profil du malade et de celui du médecin. Le médecin a-t-il l'habitude de traiter des patients avec telle ou telle molécule ? Si le médecin utilise depuis plusieurs années le STELARA, il sait le manier, il connaît les effets indésirables. Cela va jouer énormément dans le choix de la molécule. Effectivement, on ne peut pas dire qu'on a des arguments définitifs pour dire qu'il faut donner telle ou telle molécule en troisième ligne. Le thérapeute aura un rôle important dans le choix de cette molécule.

Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Rapidement, parce que le cadre a été bien exposé par notre chef de projet. On a un nouveau médicament d'une classe pour laquelle on a déjà au moins une molécule, voire une molécule et demie, les inhibiteurs IL-23, dans la rectocolite hémorragique. Le plan de développement est similaire à ce qu'on a pour les autres médicaments dans la même pathologie, une étude en induction, une étude en entretien. La démonstration d'une activité par rapport au placebo est claire sur une population mélangée, c'est-à-dire de patients naïfs et non naïfs. On a dans cette étude à peu près 40 % de non naïfs,

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

comme ça a été dit, et si on regarde strictement l'indication sollicitée par le laboratoire, c'est à peu près 25 % de la population.

L'efficacité n'est pas formellement démontrée dans la population non naïve, puisque les analyses n'ont pas été hiérarchisées. Toutefois, les études en sous-groupe suggèrent fortement une efficacité peut-être un peu moindre en traitement d'induction, mais une efficacité à peu près similaire chez les patients pré-exposés par rapport aux autres.

La place du médicament doit être réservée à la troisième ligne, et c'est ce que sollicite le laboratoire. Malheureusement, comme habituellement, nous n'avons pas de comparaison avec les très nombreux comparateurs potentiels qui ont été exposés à l'instant par Monsieur Bigard. Tout ce que l'on peut dire, c'est que, grosso modo, les résultats obtenus dans ces études sont dans le même ordre que ceux obtenus par les autres molécules, notamment par l'autre molécule de la même classe thérapeutique.

Il faut souligner l'excellente tolérance du médicament dans ces études, avec pas de différence en termes de tolérance par rapport au placebo, ce qui est un point notable. Mais il n'y a pas à l'évidence d'avantages de cette molécule particulière par rapport aux comparateurs, notamment ceux de la même classe, OMVOH.

Tout cela pour dire que je ne vois pas comment on peut faire autrement que d'aligner notre évaluation sur celle qui a été donnée il y a peu pour OMVOH, c'est-à-dire un SMR modéré et une ASMR de niveau V.

Par ailleurs, il y a une petite particularité qui a soulignée le chef de projet dans les revendications du laboratoire qui est le fait qu'il « offre la possibilité de réserver le médicament, dans les situations cliniques particulières pour lesquelles le vedolizumab, un des médicaments de deuxième ligne, n'est pas approprié. » Certes, il peut exister des cas où le vedolizumab n'est pas approprié, notamment parce que cette molécule a une efficacité quasi exclusivement digestive. Lorsqu'il y a une maladie extradigestive, ce qui arrive dans les rectocolites, ce traitement peut être jugé par le clinicien pas optimal. Mais il n'y a aucune raison, à mon sens, de réserver ce type de restriction d'indication à cette molécule puisqu'elle n'est en cela aucunement différente des autres. Dans les données qui ont été présentées, rien ne permet d'identifier ni une administration particulière à ce sous-groupe ni, bien entendu, d'identifier aucune donnée d'efficacité qui justifierait cette demande spécifique dans le sous-groupe concerné.

Je pense donc qu'on ne peut pas conserver cette demande spécifique qui n'est pas justifiée et qui induirait une iniquité par rapport aux autres molécules équivalentes qui ne l'ont pas demandée et qui sont exactement dans la même situation.

Je crois que j'ai terminé. Je suis prêt à répondre à vos questions, le cas échéant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci à tous les deux. Y a-t-il des questions ? Sylvie.

M^me^ le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur la population revendiquée par rapport à celle de l'essai. Sauf si je n'ai pas compris, il me semble que la population de l'essai

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

randomisé incluait une population plus large que celle qui est revendiquée, et que celle qui est revendiquée ne correspond qu'à un sous-groupe d'au mieux un quart des malades inclus. C'est bien cela ?

M. BIGARD.- Oui, c'est ça. On a environ la moitié des patients qui avaient reçu une molécule dite avancée, c'est-à-dire anti-TNF, vedolizumab, ou pour un tout petit pourcentage, tofacitinib. C'était la moitié de la moitié qui avait reçu l'anti-TNF, vedolizumab, effectivement.

M^me^ le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est une définition a posteriori, on est d'accord ?

M. BIGARD.- Oui, c'est une analyse a posteriori.

M^me^ le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'ai l'impression que vous n'en parlez pas trop du fait que cela a été choisi a posteriori.

M. BIGARD.- Le problème, c'est que c'est le cas dans toutes les molécules que l'on a vues, le STELARA, OMVOH, c'étaient aussi des analyses a posteriori, des analyses exploratoires. Je ne crois pas qu'on ait vu une seule molécule avec une analyse dès le début qui stratifiait sur échec des anti-TNF et du vedolizumab.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce n'est pas stratifié, mais ce n'est pas post-hoc comme analyse. C'était prévu dans le plan d'analyse. Le souci, c'est que ce sont des analyses qui ne sont pas hiérarchisées, dont les résultats sont exploratoires. C'est un fait.

M^me^ le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Y a-t-il une justification clinique à ne pas stratifier la randomisation sur ce caractère justement ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Cette stratification selon les lignes que nous avons est un peu une spécificité. Les études habituelles comprennent effectivement des populations mélangées dites naïves et non naïves. Ce regard plus particulier sur une hiérarchisation en fonction de lignes est un peu spécifique à notre analyse et vient du fait que certains traitements, le vedolizumab et les anti-TNF, ont un niveau de preuve, et surtout une antériorité d'utilisation et une sécurité d'utilisation de ce fait qui les met en ligne plus précoce que les autres.

M. BIGARD.- Ce qui est gênant aussi, c'est où sont faites les études. Les études sont faites beaucoup dans les pays de l'Est de l'Europe. D'ailleurs, on voit qu'il y a des déviations majeures au protocole qui sont expliquées par le conflit en Ukraine aussi.

M^me^ le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'ai lu ça. Le fait que tous ces essais se fassent contre le placebo, cela ne vous pose pas de problème éthique non plus ?

M. BIGARD.- C'est l'éternelle discussion, mais cela a l'avantage de démontrer l'activité intrinsèque de la molécule. Maintenant, les patients peuvent sortir de l'étude s'ils sont en échec.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci, Jean-Christophe.

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

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je revois les recommandations européennes sur la conduite des essais dans la ITI indiquée. Ils discutent de traitement actif versus placebo, et si le traitement placebo est retenu, ils indiquent nommément que la population incluse va déterminer la place du médicament dans son évaluation. On l'a dit et redit, on a un mélange de patients avec des naïfs et des patients préalablement exposés. Je repose la question : considérez-vous que le *design* assoie la place de la thérapeutique dans la stratégie ? Dans ces *guidelines*, ils attaquent bien les problèmes éthiques versus le placebo et renvoient la notice à la conférence d'harmonisation ICH E10, qui n'est pas très visible. Un jour il faudra qu'on se pose la question de savoir si c'est conforme ou pas. Merci de votre réponse.

M. BIGARD.- On fait avec le dossier qu'on a. Si vous regardez le plan de développement du laboratoire, il n'a absolument pas prévu d'études comparatives. Par contre, une étude qui est d'ailleurs parue, c'est l'étude induction par voie sous-cutanée. Cela les intéresse plus que de faire de la comparaison.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est le problème que l'on retrouve pour chacun des dossiers dans ces pathologies, c'est qu'il n'y a pas de comparaison. Il y a de nombreux comparateurs. Il est extrêmement difficile de pouvoir proposer une hiérarchisation entre ces différents traitements, puisqu'il n'y a pas de comparaison. Sauf justement la comparaison qu'il y a eu de l'étude VARSITY entre un anti-TNF, l'adalimumab, et le vedolizumab. Le fait d'ailleurs que cette comparaison ait eu lieu, nous incite à valoriser ces traitements en ligne plus avancée que tous les autres qui ne se sont comparés qu'au placebo, mais ce n'est pas forcément consensuel. L'AMM ne tient pas compte de ces lignes.

M. BIGARD.- En plus, VARSITY, qui est effectivement le seul essai comparatif dont on dispose, on peut aussi le critiquer très fortement, parce qu'ils ont pris la molécule anti-TNF, la moins efficace, il y avait interdiction d'adapter les doses, donc déjà, l'anti-TNF partait avec un handicap. À la fin, on dit qu'il n'y a pas de différence entre les deux. Mais on aurait fait une comparaison anti-TNF-infliximab avec l'adaptation des doses, et le résultat aurait été différent.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- On en avait discuté longuement en son temps.

M. BIGARD.- Même les études comparaisons directes n'ont pas forcément la solution à tous les problèmes, mais c'est mieux.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- A contrario, il y a clairement un besoin non couvert, parce que pour cette pathologie il y a un épuisement de l'efficacité thérapeutique, qui, vous l'avez vu dans les traitements d'introduction, est loin d'être constante. La rectocolite, c'est une maladie de toute la vie, où il y a clairement besoin de disposer de plusieurs lignes de traitement. Le fait qu'il y ait des traitements qui ont démontré un effet très clair par rapport au placebo, un effet thérapeutique, c'est important. Ces traitements sont utilisés dans des lignes successives et finalement, la seule question est la place dans ces lignes. Mais même en l'absence de comparaison, qu'il y ait des traitements qui aient une efficacité démontrée, cela

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

paraît redondant puisqu'on en dispose d'autres. Ce n'est pas redondant, on a besoin de ces médicaments, je crois qu'il faut que ce soit absolument clair dans vos esprits.

M. BIGARD.- Il faut préciser tout de même que dans les essais, les patients qui avaient reçu de l'ustekinumab étaient exclus, ils n'étaient pas inclus, on ne peut pas dire aussi que ce sera une solution en cas d'échec de l'ustekinumab, puisqu'on n'a aucune donnée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK.

Un chef de projet pour la HAS.- Par rapport aux exigences particulières de la commission de transparence qu'évoquait Hugues, ce n'est pas tout à fait ça. Puisque par exemple les Allemands, l'IQWiG et le GBA, ont les mêmes discussions que nous et attendent des comparaisons, non pas au placebo, mais en deuxième ligne aux anti-TNF et en troisième ligne aux molécules de troisième ligne. Ce qui est pris en compte après, ce sont les co-développements, comme on le fait nous. On n'est pas du tout exotique à ce niveau, par rapport aux Allemands.

On va l'être de moins en moins, parce qu'en pratique, dans le cadre des évaluations européennes, où il y a l'exercice des Pico, et là, je ne vois pas bien la bataille sur la multiplication des Pico, parce que tout le monde va avoir des données par rapport aux différentes options thérapeutiques. Le placebo, a priori, ne sera tout de même pas attendu, sauf à avoir une démonstration sur des critères de jugement avec des résultats qu'on n'aurait jamais eus avant. Effectivement, là, ce serait différent.

Enfin, par rapport au positionnement dans la stratégie thérapeutique, c'est vrai qu'il y a une difficulté. On en a discuté avec Monsieur Bigard en préparant tout à l'heure la discussion, on essaie de réfléchir pour les SMR. Je vous rappelle que les ASMR, c'est simple, c'est facile pour tous ces produits, vu les données avec lesquelles ils viennent. Par contre, pour les SMR, il y a des différences. Un produit a eu un SMR insuffisant, on n'en parle pas, sinon, il y a des SMR modérés et des SMR importants. En pratique, qui a un SMR important ? En troisième ligne, c'est STELARA, ustekinumab, beaucoup de recul pour ce produit, mais une efficacité qui semble un peu moins bonne que celle de l'anti-JAK, notamment l'upadacitinib, SMR important malgré les craintes du PRAC. C'est la décision que vous aviez rendue, y compris après la révélation du PRAC, on a deux classes de médicaments qui ont un SMR important.

Ensuite, on a des produits qui ont un SMR modéré parce que la démonstration était a priori assez similaire à celle des autres, mais la taille d'effets paraissait un peu moins bonne, avec toutes les réserves qu'il faut avoir. Les comparaisons indirectes laissaient penser qu'ils sont à peu près tous équivalents, sauf l'upadacitinib qui s'en sort bien à chaque fois. C'est juste pour la réflexion.

Pour rappel, enfin, OMVOH a eu un SMR modéré.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce que je voulais dire, c'est que les AMM sont rendues sans notion de ligne, les AMM sont dans la pathologie.

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

Un chef de projet pour la HAS.- Ce qu'a dit Jean-Christophe Lega est juste. Les *guidelines* prévoyaient au départ qu'il fallait deux études d'induction, une étude d'entretien et qu'il fallait que le comparateur soit adapté à la ligne de traitement. Finalement, on se retrouve avec une étude qui fait induction-entretien ou que des études contre-placebo. Parfois on a deux études d'induction, parfois on n'en a qu'une seule. Après ils font comme vous, ils s'accommodent des données et ils essaient de prendre une décision.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Catherine.

M^me^ le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je souscris pleinement à ce que disent Monsieur Bigard et Hugues, c'est une maladie que je connais bien. Elle est fluctuante et elle est avec des échappements. Là, je crois qu'on a tout de même l'efficacité par rapport au placebo. C'est une maladie qui évolue en poussée et qui peut poser problème dans les essais, parce que ça dépend si on est en poussée ou pas en poussée déjà. Cet élément est à prendre en compte, parce qu'on peut avoir une crise de rectocolite, puis plus rien, puis être colectomisé et plus en entendre parler. Je pense honnêtement qu'il faut mettre ce médicament sur l'étagère au même titre que les autres pour les patients qui seront en échappement.

M. BIGARD.- On est tout de même sur des patients en poussée, puisque le score au départ est de 6 à 9, sur un score de 12, on est tout de même en poussée. Après, on peut discuter des scores, mais ce sont tout de même des patients qui ont des faux besoins, qui ont du sang dans les selles, ce sont des patients en poussée. Savoir si leur poussée aurait disparu toute seule, ça peut arriver, mais ce n'est tout de même pas très fréquent à ce stade.

M^me^ le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Étienne.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je voulais juste revenir et confirmer la demande un peu spécifique et originale sur le positionnement en cas de vedolizumab non approprié. Je n'ai pas compris ce que c'était comme situation. J'ai compris qu'il n'y avait pas eu cette demande pour les autres traitements, mais c'est quoi ? Ça existe ?

M. BIGARD.- Je crois que le vedolizumab, on avait dit que ce n'était pas la molécule à recommander lorsqu'il y avait des manifestations rhumatologiques, puisque c'est un médicament qui n'a pas d'action sur les rhumatismes associés aux maladies inflammatoires intestinales. Il avait été dit qu'en cas d'échec des anti-TNF, par exemple, dans cette situation, on ne privilégiait pas le vedolizumab. C'est ce qui avait été écrit à l'époque.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Il n'y a pas raison de privilégier celui-là.

M. BIGARD.- Non.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Il n'y a pas raison de le privilégier dans cette situation. Il n'y a pas d'étude spécifique dans cette population qui ne pourrait pas recevoir le vedolizumab ni de sous-groupe identifié et aucune data. C'est juste une demande opportuniste d'ordre général. Quand on ne peut pas donner un médicament, on ne le donne pas quand il n'y a pas d'indication d'un médicament. Mais il n'y a aucune raison de donner, à

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

mon sens, un libellé particulier pour ce médicament qui ne démontre pas, dans ce sous-groupe particulier de patients, la moindre efficacité supplémentaire par rapport aux autres. À mon sens, ce serait tout à fait inéquitable par rapport aux autres traitements de même ligne.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Monsieur Bigard, on vous remercie beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. On vous souhaite une bonne journée.

(Marc-André Bigard quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des questions ou des commentaires complémentaires ? C'est vrai qu'il me semble que l'on devrait l'aligner sur OMVOH, qui est aussi un anti-IL23, avec les mêmes performances, les mêmes niveaux de démonstration. C'était aussi la proposition du bureau que rejoint Hugues dans sa proposition. Jean-Christophe.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Pour cette mention spéciale vedolizumab, dans la communication du laboratoire, ils pourraient placer légitimement, puisqu'on l'endosserait 1.42.16 audio AM cette molécule, en troisième ligne, comparativement aux autres. Vote-t-on aussi ou considère-t-on que c'est nul et non avenu ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- On considère que c'est nul et non avenu.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Donc il faut faire un miroir.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui. On l'avait fait pour OMVOH, le miroir ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ils n'avaient pas cette revendication spécifique tout à fait opportuniste.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il y avait les anti-TNF. Pour OMVOH, peux-tu nous redire quelle était la demande du laboratoire, et quelle était l'AMM ?

Un chef de projet pour la HAS.- L'AMM était rédigée de manière similaire à celle du guselkumab, TREMFYA. Vous avez conclu, comme d'ailleurs pour tous les produits de troisième ligne, en les positionnant en troisième ligne, c'est-à-dire chez les patients qui étaient en échec ou intolérants, après un traitement par anti-TNF et vedolizumab.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. On avait fait un miroir pour les autres ?

Un chef de projet pour la HAS.- Par ailleurs, on précise toujours en miroir que le SMR est insuffisant pour les autres patients de l'indication de l'AMM.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Ça me va.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Là, il faudrait faire, je pense, un miroir spécifique pour la mention, si on ne la retient pas, et au visibiol 1.43.37 audio AM excepté dans les situations cliniques particulières, etc.

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

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne sais pas si on doit le spécifier. Je ne mettrais rien.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Mais si on fait une restriction du périmètre par rapport à ce qui est demandé, il faut faire systématiquement un miroir ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Le miroir inclut tout, toutes les autres situations, dont le vedolizumab, entre autres, mais pas spécifiquement, sans le mentionner.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- D'accord.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On vote avec un miroir.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^me^ LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant l'ISP, il y a 22 voix contre. Concernant le SMR, j'ai 19 voix pour modéré, 3 voix pour insuffisant. Concernant l'ASMR, 22 voix pour niveau V et le SMR miroir, 22 voix pour insuffisant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est donc : pas d'ISP, modéré V et insuffisant en miroir, comme OMVOH. Merci.

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

l'endosserait 13
la ITI 10
LCPT 7
visibiol 11

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