



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 juin 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occupations 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. ENBREL – Renouvellement d’inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Blondeau doit quitter la salle.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous voyons l’ensemble de la gamme ENBREL, premièrement pour le renouvellement de l’inscription avec assorti une demande du laboratoire de réévaluation du SMR dans le psoriasis en plaques chez l’enfant pour passer d’un SMR modéré à important.

Deuxièmement, nous revoyons la gamme dans le cadre d’une saisine de la DSS, DGOS et DGOS pour réévaluer certaines indications pédiatriques.

Pour plus de lisibilité, nous avons séparé les indications adultes et les indications pédiatriques dans deux documents séparés. Je vous propose de commencer par les indications adultes pour lesquelles nous avons le renouvellement d’inscription.

Précédemment, la Commission avait considéré que le SMR était important dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en cas d’échec des traitements de fond y compris le méthotrexate et que le SMR était insuffisant chez les naïfs de méthotrexate. Le SMR était important dans l’indication traitement du rhumatisme psoriasique et également important dans l’indication de la spondyloarthrite axiale, et important dans l’indication psoriasis en plaques sévère dans une population restreinte définie par un échec à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (méthotrexate, cyclosporine et acitrétine) et la photothérapie. Il y avait comme condition également une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important. Le SMR était insuffisant dans les autres cas de figure.

Pour ce renouvellement d’inscription, le laboratoire a fourni des nouvelles données d’efficacité. Il s’agit, premièrement, des résultats de la phase d’extension ouverte à la semaine 104 de l’étude EMBARK versus placebo, réalisée dans la spondylarthrite axiale précoce sans signe radiographique dont les résultats à la semaine 48 avaient été pris en compte précédemment. Les résultats à la semaine 104 montrent également le maintien de l’efficacité en termes de pourcentage de réponders ASA 40 avec un pourcentage de 61 %. Il était de 52 à la semaine 48 et d’environ 32 % à la semaine 12. Cependant, il s’agit de résultats exploratoires vu que c’était une étude d’extension ouverte.

Deuxièmement le laboratoire a fourni une étude d’épargne d’AINS dans la spondylarthrite axiale, l’étude SPARSE, étude de supériorité versus placebo. Cette étude a montré après huit semaines une réduction du score ASAS-AINS de - 63,9 dans le groupe etanercept versus - 36,5 dans le groupe placebo. En revanche, il n’y avait pas de différence significative sur le pourcentage de patients ayant diminué de 50 % le score ASAS-AINS. Mais c’était un critère de jugement secondaire.

Enfin, le laboratoire a fourni une étude qui a comparé deux schémas posologiques d’ENBREL chez des patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère. Ces deux schémas sont

conformes à l'AMM, mais il a été démontré la supériorité du schéma 50 mg deux fois par semaine puis une fois par semaine par rapport au schéma 50 mg une fois par semaine d'emblée.

En termes de tolérance, nous pouvons relever au niveau du PSUR une notification du risque important identifié « aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive » transformé en « insuffisance cardiaque congestive » et également, l'addition des réactions cutanées lichénoïdes en risque potentiel mais non grave, ce risque ayant été associé à l'ensemble des anti-TNF α , après évaluation par le PRAC.

Au niveau du RCP, la modification concernant l'insuffisance cardiaque congestive a été intégrée dans la rubrique effets indésirables. Il y a des informations nouvelles concernant la rubrique fertilité, grossesse, allaitement avec l'ajout de la mention du passage placentaire. Dans la rubrique mise en garde et précaution d'utilisation, l'ajout d'un registre de grossesse rapportant un plus haut risque d'anomalie congénitale sous traitement par étanérecp au cours du premier trimestre.

Dans l'ensemble, il vous est proposé d'examiner ce document en PIS et le maintien des conclusions précédentes de la Commission.

M^{me} le D^r DEGOS. - Chez l'adulte, nous vous proposons de maintenir les conclusions de la précédente commission, donc SMR important dans les indications polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite axiale et psoriasis en plaques et SMR insuffisant en miroir dans les polyarthrites rhumatoïdes sévères actives et évolutives et le psoriasis chez les autres patients...

M^{me} KONE, pour la HAS. - Naïfs de mémoire exate.

M^{me} le D^r DEGOS. - Oui, pardon. Donc ne répondant pas aux critères de mise sous traitement défini.

Nous votons d'abord le maintien du SMR important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

Maintien du SMR important : unanimité.

Maintien du SMR insuffisant dans les indications en miroir : unanimité.

M^{me} GRANDE, pour la HAS. - Le SMR reste le même dans le même périmètre que celui défini chez l'adulte.

M^{me} le D^r DEGOS. - Nous passons à l'enfant.

[REDACTED], pour la HAS. - Je rappelle les SMR précédemment attribués. Il y avait un SMR important dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire devenue polyarthrite, chez l'enfant à partir de deux ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance

avérée au méthotrexate. Le SMR avait été considéré comme modéré dans les autres indications : traitement de l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de deux ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate, traitement de l'arthrite psoriasique de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate, traitement de l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence, et traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de six ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

Pour cette réévaluation, il a été demandé au laboratoire de fournir toute donnée permettant de réévaluer le SMR d'ENBREL dans ces indications. Précision, la réévaluation porte uniquement sur les indications qui ont un SMR modéré, mais nous voyons quand même l'indication polyarthrite dans le cadre du renouvellement d'inscription.

Après cette demande de données, aucune donnée n'a été fournie dans l'indication arthrite juvénile idiopathique. Seulement des données nouvelles ont été fournies dans le psoriasis en plaques. Il s'agit en fait des résultats à cinq ans de l'étude initiale qui avait été fournie pour l'inscription.

J'ai fait le rappel de ces données anciennes dans le document. Mais pour que ce soit plus clair, j'ai préparé un tableau qui rappelle le résumé de ces données. J'ai mis en miroir les autres médicaments comparateurs afin de replacer ENBREL un peu dans le contexte.

M^{me} le D^r DEGOS.- Page 6 du document.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est indication par indication. Nous sommes sur le psoriasis en plaques sévère.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous pouvons commencer par la rhumatologie.

Au niveau de la polyarthrite articulaire, pour l'ensemble des comparateurs, ENBREL, HUMIRA, ROACTEMRA et ORFENICIA, nous avons le même type d'étude fourni versus placebo après une première phase de sélection de patients répondeurs. Les résultats sont similaires d'un produit à l'autre et les SMR sont homogènes, importants pour tous.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous allons voter indication par indication.

M^{me} le D^r MERCIER.- Lorsque vous regardez ce tableau, nous nous interrogeons un peu sur les tranches d'âge. Il y a tantôt 4-17 ans, 13-17 ans, 2-17 ans en fonction du médicament. C'est l'AMM et aussi comment les essais de l'époque ont incorporé les enfants. Quelque part, il y a de bonnes chances qu'un médicament soit efficace à partir de 2 ou 3 ans ou de 17 ans à moins que ceci n'ait pas été démontré. Mais là, vous voyez un puzzle entre les tranches d'âge.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce sont les données. Après, nous pouvons homogénéiser le SMR, mais il y a eu des extensions d'indications successives.

M. Le P^r MERCIER.- Je comprends le rationnel. Mais quand vous voyez le tableau, cela fait sauter aux yeux des choses non logiques. Aujourd'hui, nous avons vu d'autres médicaments dans lesquels la juxtaposition des indications était telle qu'il était compliqué de s'y retrouver. Je n'ai pas réétudié le dossier comme vous l'avez fait et magnifiquement bien. Je comprends que les tranches d'âge soient différentes pour des raisons susdites, mais nous avons une espèce d'insatisfaction dans cette incongruité des âges qui s'applique. C'est le seul point que je veux faire remarquer.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous le mettrons dans le document.

M. Le D^r BINARD.- Les données du tableau montrent dans quelle tranche d'âge ont été faites les études, mais par exemple, les données de prescription de l'AMM pour l'AI polyarticulaire sont supérieures à deux ans, donc plus lâches. Cela reprenait les tranches d'âge des études, mais pour toutes, c'est supérieur à deux ans.

M^{me} le D^r DEGOS.- Passe à la page 2.

[REDACTED], pour la HAS.- J'ai récapitulé à la page 2 ce qui a été retenu au niveau de l'AMM et les tranches d'âge actuelles.

M. Le P^r MERCIER.- Je vais conclure qu'en dépit de ces tranches d'âge différentes, la conclusion est un SMR important dans tous les cas de figure.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tu as raison.

Je propose de voter le maintien du SMR important dans la forme polyarthrite chez l'enfant de plus de deux ans.

(Il est procédé au vote.)

Maintien du SMR important : unanimité.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous poursuivons.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour les autres formes, une seule étude avait été fournie incluant à la fois des patients ayant une oligoarthritis extensive, une arthrite psoriasique ou une arthrite liée à l'enthésite. Il s'agissait d'une étude non comparative avec une comparaison à un placebo historique qui n'était pas vraiment valide, car ce placebo historique avait été obtenu à partir d'une étude chez les patients atteints de polyarthrite. Cette étude avait montré des scores importants en termes de réponse ACR 30, 88 % minimum à S12 et quasiment tous les patients à S16, mais avec toutes les faiblesses méthodologiques de l'étude.

Le SMR était considéré comme modéré pour chaque sous-indication.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous votons pour cette indication.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour l'oligoarthrite extensive, seul ENBREL a cette indication ; dans l'arthrite psoriasique, également. Par contre, dans l'arthrite...

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous allons nous occuper de l'oligoarthrite extensive. Jusqu'à maintenant, cette indication avait un SMR modéré peut-être lié au fait que la tolérance avait été jugée discutable chez l'enfant. Maintenant, nous avons plus de recul.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Celle-là, c'est en raison du niveau de preuve de l'étude. C'est une étude non comparative.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous avons deux possibilités. Soit nous passons à un SMR important pour homogénéiser l'ENBREL en pédiatrie, soit nous maintenons le SMR modéré. C'est au choix. Nous votons.

Qui est pour passer à un SMR important ?

[REDACTED], pour la HAS.- Il n'y a pas à homogénéiser. Il n'y a pas de comparateur.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Mme Degos parle de l'homogénéisation des SMR au sein de l'enfant.

M. Le D^r BINARD.- Je crois qu'il ne faut rien toucher.

M^{me} le D^r DEGOS.- Très bien. Nous restons à modéré.

Qui est pour le maintien du SMR modéré ?

(Il est procédé au vote.)

Maintien du SMR modéré : unanimité.

Nous passons à l'arthrite psoriasique.

[REDACTED], pour la HAS.- On est dans le même cas de figure. Seul ENBREL a cette indication sur la base de cette même étude (CLIPPER) non comparative.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il avait été mis un SMR modéré pour un âge supérieur à 12 ans. Qui est pour le maintien du SMR modéré ?

(Il est procédé au vote.)

Maintien du SMR modéré : unanimité.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour l'arthrite liée à l'enthésite, il y a un seul comparateur, HUMIRA, mais qui avait fourni une étude avec un meilleur niveau de preuve, puisque c'était une

étude randomisée versus placebo qui avait montré la supériorité de HUMIRA par rapport au placebo sur la réduction du nombre d'articulations atteintes. HUMIRA avait obtenu un SMR important.

M^{me} le D^r DEGOS.- Le comparateur HUMIRA a un SMR important. ENBREL a modéré, toujours sur la même étude CLIPPER. Êtes-vous pour le maintien du SMR modéré ou pensez-vous qu'il faut l'aligner sur HUMIRA ? Il n'y a pas de nouvelles données.

Nous votons.

(Il est procédé au vote.)

Maintien du SMR modéré : unanimité.

Quatrième indication : le psoriasis en plaques.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour le psoriasis en plaques, pour ENBREL, nous avons une étude versus placebo. Pour HUMIRA, nous avons une étude versus méthotrexate, et pour STELARA, une étude versus placebo.

Les résultats en termes de PASI 65 sont assez semblables avec HUMIRA. Dans le cas de STELARA, on avait des réponses qui paraissaient plus importantes. Au final, ENBREL, le premier, avait eu un modéré. HUMIRA et STELARA, qui sont venus quasiment ensemble, ont eu un SMR important avec une définition de la population similaire à celle que nous avons faite dans l'indication adulte.

Le modéré chez l'enfant pour ENBREL était certainement lié au fait que c'était le premier qui arrivait dans cette indication avec des incertitudes sur la tolérance.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est là que les problèmes de tolérance avaient rendu la Commission sévère. Nous proposons de lever un peu la sévérité et d'aligner ENBREL sur HUMIRA et STELARA et passer à un SMR important.

M. le P^r MERCIER.- Que pouvons-nous demander à Bernard qui traite ce genre de patients ? Avec ENBREL, c'est supérieur à six ans, HUMIRA, supérieur à quatre ans, STELARA, supérieur à 12 ans. Il n'y a pas de raison que l'un ou l'autre soit différent en fonction des tranches d'âge.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est l'AMM.

[REDACTED], pour la HAS.- Cela provient des études.

M. le D^r ROSENHEIM.- Les études ne sont pas tout à fait les mêmes, car il y a deux études, ENBREL et STELARA, versus placebo et HUMIRA versus méthotrexate.

M^{me} le D^r DEGOS.- HUMIRA et STELARA ont important tous les deux.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je me demande si on ne devrait pas plutôt de dégrader STELARA à modéré comme ENBREL puisqu'ils se sont comparés...

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce n'est pas l'objet aujourd'hui.

M. le D^r ROSENHEIM.- D'accord, mais ils se sont comparés à un placebo et non pas un comparateur actif. Qu'en penses-tu ?

M. Le P^r GUILLOT.- Ta remarque est tout à fait recevable, simplement ENBREL, c'était le premier et c'était destiné à des enfants qui étaient en échec et résistants au méthotrexate. Se comparer un produit auquel les gens sont résistants, intolérants ou en échec, c'est compliqué. Il était logique historiquement d'avoir une comparaison au placebo. C'était le premier ENBREL. Ils ont des chiffres pas inintéressants PASI 75 pour la première biothérapie, avec 31 % versus 11. Je pense qu'il faut les aligner.

Après, le choix thérapeutique se fait en fonction des critères d'âge qui sont ceux de l'AMM, mais je ne vois pas pourquoi ENBREL serait... Soit nous dégradons tout le monde, soit nous remontons ENBREL au niveau de tous. Le niveau de preuve est à peu près le même. Le choix des comparateurs est historique. Nous n'allons pas le refaire. Et sur le problème de la tolérance, nous avons tellement de recul sur l'ENBREL que l'on est assez tranquilisé sur le fait que la prise de risque n'est pas majeure.

M. le D^r ROSENHEIM.- Pour ENBREL, d'après le tableau, ce n'était pas échec au méthotrexate, mais échec au traitement topique.

M. Le P^r GUILLOT.- Qui avaient eu du méthotrexate, de la ciclosporine, etc.

M. le D^r ROSENHEIM.- Ce n'est pas la même chose pour HUMIRA et STELARA vu qu'on avait mis important si échec à au moins deux traitements systémiques.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est postérieur.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je pense qu'il faut toujours donner une prime à un produit qui se compare à un comparateur actif et non pas à un placebo.

M. Le D^r PINARD.- Là, c'est la pénalité à l'innovation. Il y a quasiment huit ans de différence entre l'étude ENBREL et l'étude HUMIRA.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous votons. Nous proposons de donner à ENBREL un SMR important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 14 voix

SMR modéré : 1 voix

M^{me} le D^r DEGOS.- Très bien. Merci à tous. La Commission est terminée.

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