



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 octobre 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. SKYRIZI – Inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Blondon et M. Lengliné doivent quitter la salle.

M. LE PRÉSIDENT.- [REDACTED] présente.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Nous voyons la demande d'inscription Sécurité Sociale et collectivités pour SKYRIZI, 75 mg, solution injectable en seringue préremplie.

Son principe actif est le risankizumab, une anti-interleukine 23. C'est la deuxième après le guselkumab.

Comme tous les autres traitements biologiques dans le psoriasis en plaques, SKYRIZI a une AMM dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte nécessitant un traitement systémique. Cependant, le laboratoire demande l'inscription dans l'indication actuellement remboursable pour les traitements biologiques dans le psoriasis en plaques, c'est-à-dire uniquement dans les formes chroniques sévères définies par un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial.

Le laboratoire a fourni quatre études cliniques de supériorité randomisées en double aveugle multicentriques, dont une étude versus placebo, deux études versus placebo et ustékinumab et une étude versus adalimumab, puis une cinquième étude de non-infériorité versus sécukinumab. Cette étude était randomisée multicentrique en simple aveugle mais avec un évaluateur masqué. Dans ces études, le risankizumab a été utilisé à la posologie de 150 mg à la semaine 0, 4 et puis toutes les 12 semaines. Les comparateurs ont été utilisés conformément à leur AMM.

Ces études sont de bonne qualité méthodologique avec notamment des critères de jugement secondaire hiérarchisés. Les études de supériorité avaient deux co-critères de jugement principaux : d'une part, le pourcentage de réponse PASI 90, et d'autre part, le pourcentage de réponses PGA 0 ou 1, c'est-à-dire des lésions blanchies ou presque blanchies. Ces critères ont été évalués après 16 semaines de traitement.

La supériorité a été démontrée versus placebo, ustékinumab et adalimumab sur les deux critères de jugement principaux et les critères secondaires hiérarchisés, parmi lesquels il y avait le pourcentage de réponse PASI 100 et la réponse PGA 0 (lésion complètement blanchie). Les quantités d'effets observés sont importantes avec des différences versus ustékinumab de l'ordre de 30 % sur la réponse PASI 90 et de 25 à 35 % sur la réponse PGA 0 ou 1. Les différences versus adalimumab étaient de l'ordre de 25 % sur la réponse PASI 90 et PGA 0 ou 1.

Les taux de réponse sont maintenus chez les patients qui ont prolongé leur traitement par risankizumab jusqu'à la semaine 52.

Il faut noter également la supériorité démontrée sur la qualité de vie qui, pour une fois, était incluse dans la séquence hiérarchique d'analyse des critères de jugement secondaires. Cette supériorité a été démontrée versus placebo et ustékinumab. Les différences sont importantes avec pourcentage de patients sans impact sur la qualité de vie (score DLQI de 0 ou 1) de l'ordre de 65 % versus 45 % pour ustékinumab et 5 % versus placebo.

Dans l'étude de non-infériorité versus sécukinumab, le pourcentage de réponse sur le pourcentage de répondeurs PASI 90 était 74,8 % versus 70,3 % pour le sécukinumab. La non-infériorité a été démontrée en tenant compte d'un seuil de non-infériorité de 12 % et d'un intervalle de confiance à 96,25 %.

Une analyse de supériorité était également prévue au protocole, mais les résultats ne sont pas encore disponibles.

En plus de ces études cliniques, le laboratoire a fourni une méta-analyse de comparaison indirecte en réseau comparant le risankizumab à l'ensemble des traitements systémiques. Cette étude a conclu à une probabilité importante d'obtenir une réponse PASI 90 comparable aux anti-interleukines les plus récentes (ustékinumab, brodalumab et guselkumab) et une probabilité plus importante qu'avec le sécukinumab et les autres traitements systémiques.

Concernant la tolérance, elle a été similaire aux autres anti-interleukines avec principalement des infections des voies respiratoires hautes.

À noter pour ces études que comme pour les autres médicaments biologiques déjà examinés, les populations incluses dans les études comportaient des patients avec une forme modérée de psoriasis en plaques. Il n'y avait pas obligation d'échec au traitement systémique non biologique. Cela est conforme à l'indication de l'AMM mais pas à celle actuellement remboursable. Cela limite la transposabilité des résultats aux formes les plus sévères dans la vie réelle.

En limite à ces données, il y a l'absence de données d'efficacité et tolérance à long terme, notamment pour évaluer les phénomènes d'échappement thérapeutique et les incertitudes sur les effets cancérogènes, les effets sur l'immunité et la tolérance cardiovasculaire.

Sur la base de ces données, le laboratoire souhaite l'alignement de SKYRIZI par rapport aux autres médicaments biologiques, c'est-à-dire un SMR important dans les formes chroniques sévères de l'adulte définies par un échec (réponse insuffisance, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologique et la photothérapie et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Le laboratoire revendique une ASMR V par rapport à COSENTYX.

Bernard Guillot est notre référent. Il y a une contribution patients.

M. Le Pr GUILLOT. - Je ne vais pas lire mon rapport qui serait redondant avec ce que vient de dire [REDACTED].

J'insiste sur deux ou trois points. C'est un dossier très complet. C'est la première fois qu'on a la fois le placebo, en anti-IL12/23, un anti-TNF alpha et un anti-IL17. C'est la première fois qu'on a toutes ces comparaisons. C'est la force du dossier.

La méthodologie est correcte. Il y a une hiérarchisation des objectifs secondaires. Il y a une prise en compte de l'inflation du risque alpha. L'étude est bien faite.

On y voit à moyen terme 44 semaines et 52 semaines pour deux études. Sur la qualité de vie, comme cela a été dit (mais c'est important dans cette maladie), les résultats sont interprétables, car les critères secondaires de jugement précédent sont sortis positifs, donc la qualité de vie pouvait être analysée et sort très positive. Plus de 60 % des patients ont un DLQI supérieur à 0 ou 1, c'est-à-dire, j'espère, comme chacun d'entre nous cet après-midi.

Il y a une méta-analyse en réseau qui me semble intéressante, car je pense qu'elle peut nous amener à réfléchir sur le positionnement de l'ensemble de ces drogues. Aujourd'hui, on a vraiment l'impression que, dans le traitement systémique du psoriasis, il y a trois grandes familles : les traitements classiques (méthotrexate, cyclosporine) ; les biothérapies premières, c'est-à-dire surtout les anti-TNF et les 12/23 ; et émergent avec des taux de PASI 90 considérables, les anti-IL17 et les anti-IL23 spécifiques. Là nous allons aligner tout cela. Le laboratoire n'est pas gourmand, il est d'accord pour la restriction de l'indication et demande important et V.

Je pense que dans notre réflexion à l'avenir sur ces produits il faudra sûrement hiérarchiser. Compte tenu du recul que l'on a avec l'ensemble de ces biothérapies, il faudra se demander si le préalable d'autres traitements est justifié et s'il faut donner aux gens qui ont un psoriasis modéré à sévère un traitement qui donne 30 % de PASI 75 à la semaine 13 pendant un certain temps avant de lui donner un traitement qui donne 70 % de PASI 90 à la semaine 16. C'est une réflexion à avoir sur le fond, pas cet après-midi, mais je profite de la qualité de ce dossier pour le souligner.

La petite ombre au tableau, ce sont les effets secondaires. Les infections des voies aérodigestives supérieures, c'est classique avec les anti-IL23. Il y avait eu des signaux sur le concurrent sur les problèmes de dépression/suicide qu'on ne retrouve pas là. On a deux essais dans l'ensemble des études chez des patients avec beaucoup de comorbidités. D'après les investigateurs, les décès ne sont pas liés à SKYRIZI mais aux comorbidités. Nous avons description de deux carcinomes basocellulaires. Dans le psoriasis, c'est assez fréquent compte tenu de l'âge, des traitements reçus auparavant, etc. Deux seulement sur l'ensemble des patients traités, cela me paraît anecdotique, mais il faut le signaler quand même, car il n'y a pas de raison de ne prendre que des bonnes choses.

Je pense que c'est un produit vraiment intéressant. Il faut suivre le laboratoire qui n'est pas gourmand du tout. Nous restons sur la restriction d'indication. Aujourd'hui, les recommandations françaises restent aussi sur cette vision, essentiellement (je pense) pour des raisons médico-économiques, mais pourquoi pas ? Puis, important, je ne vois pas pourquoi il ne le serait pas. V par rapport à COSENTYX, parce que la non-infériorité est démontrée. Cela me paraît assez logique. Peut-être qu'ils reviendront en montrant qu'ils sont supérieurs à COSENTYX puisque l'étude continue. Nous ne pouvons pas préjuger.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci. Il y a les associations de patients.

M. Le P^r THIERRY. - C'est une contribution de France Psoriasis qui commence par rappeler le fardeau de la maladie. On est sur handicap visible avec beaucoup de conséquences à la fois à titre personnel, familial, professionnel. Il n'y a pas d'expérience directe sur ce médicament. Il y a un rappel de l'intérêt des biothérapies qui ont révolutionné le traitement. Globalement, il y a une attente sur ce nouveau traitement. Je pense qu'ils en ont entendu parler. C'est un support positif. Ils disent que ce médicament présente un réel intérêt pour les patients.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci.

M. le P^r GUEYFFIER. - Si Bernard pouvait préciser la démonstration de non-infériorité, si elle était satisfaisante en termes de marge de non-infériorité. 12 %, c'est a priori plutôt correct. Est-ce habituel ?

M. Le P^r GUILLOT. - On voit souvent des 15 %. 12 %, c'est raisonnable. Au niveau de l'intervalle de confiance, nous sommes très en dessous des 12 %. Nous sommes vraiment dans la non-infériorité. Encore une fois, ce n'est pas exclu que cela sorte différemment.

M. LE PRÉSIDENT. - C'est un dossier vraiment plaisant, très complet. Ce serait un réel plaisir d'avoir des dossiers aussi complets.

J'ai bien aimé ta remarque. Vous avez une panoplie complète. Y mettre de l'ordre avec traitement de première intention et deuxième intention, ce serait pas mal. Ce serait sans doute compliqué en fonction de la sévérité du psoriasis mais aussi des habitudes des prescripteurs.

M. Le P^r GUILLOT. - Je ne sais pas. Les recommandations françaises ont un an et demi. J'ai participé à leur rédaction sur le plan méthodologique. Les idées fortes des gens qui ont travaillé dans le groupe étaient de privilégier la sécurité d'emploi par la longueur d'expérience que l'on a avec les produits, d'où le fait de rester sur ciclosporine, méthotrexate et anti-TNF et anti-IL12/23 parce qu'ils sont arrivés les premiers, et on réserve ces formes très efficaces en cas d'échec.

Le deuxième attendu, c'était le médico-économique en disant « Méfions-nous ! » Il y avait une grosse pression. Nous pouvons le dire. Les laboratoires disaient : « Regardez, on est très fort, pourquoi faire patienter les patients ? » À une époque, ce n'était pas entendable. Aujourd'hui, je pense que cela l'est.

Les recommandations françaises vont être actualisées. Un nouveau groupe se met en place l'année prochaine. Il n'est pas exclu de changer le paradigme. Faire traîner quelqu'un avec cette maladie qui est franchement affichante (qui n'est pas vitale, nous ne sommes pas dans le cancer de l'ovaire, mais très affichante), cela pose un problème presque éthique.

M. le D^r KOUZAN. - Ce n'est pas souvent que nous avons un dossier d'aussi bonne qualité. Est-ce que l'ASMR V est suffisamment rétributeur ? Ne faudrait-il pas ajouter un ASMR IV par rapport au comparateur sur lequel il y a supériorité ou cela va-t-il de soi s'il y a ASMR V par rapport à COSENTYX ?

M. Le Pr GUILLOT.- Nous pouvons rester sur la demande du laboratoire en précisant bien que c'est bien V par rapport à COSENTYX et pas dans la stratégie.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela équivaut à du IV. Je précise que le laboratoire demande l'évaluation dans l'indication précise que tu as rappelé SMR important dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte défini par un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial.

Nous devons nous prononcer sur l'indication. Le laboratoire revendique un SMR important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Dans les autres formes cliniques qui ne correspondent pas à ce qui a été dit, il faut mettre le SMR insuffisant comme pour les autres thérapies.

M. LE PRÉSIDENT.- « SMR dit en miroir ». C'est toujours délicat de la mesure où l'on n'a pas de preuve. Êtes-vous pour un SMR insuffisant dans les autres ?

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : unanimité.

Pour l'ASMR, la suggestion de l'expert est ASMR V versus COSENTYX. Le laboratoire demande un ASMR V.

Je vous propose d'emblée de voter pour un ASMR V versus COSENTYX, si vous êtes d'accord.

(Il est procédé au vote.)

ASMR V versus COSENTYX : unanimité.

M. le Pr GUEYFFIER.- Il me semble qu'ils demandent un ISP.

M. LE PRÉSIDENT.- Bernard, tu veux t'exprimer.

M. le Pr GUILLOT.- Nous sommes dans un besoin couvert, une maladie fréquente. Je ne vois pas la place pour un ISP chez eux. Ils ont un très bon dossier, mais cela ne justifie pas l'ISP.

M. LE PRÉSIDENT.- Il n'y a pas d'impact supplémentaire.

Qui est pour un ISP ?

(Il est procédé au vote.)

Absence d'ISP : unanimité.

