



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 février 2020

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. TREMFYA – Réévaluation ASMR

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour TREMFYA, la Commission siège sans lien d'intérêt. Tout le monde peut siéger.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous voyons le dossier TREMFYA, guselkumab, pour une demande du laboratoire de réévaluation de l'ASMR.

Je vous rappelle l'indication de ce médicament qui est le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients qui nécessitent un traitement systémique.

Ce dossier a été initialement examiné en octobre 2018, pour sa demande d'inscription. Le laboratoire avait fourni, à l'époque, des données versus adalimumab, les études VOYAGE 1 et 2, versus ustekinumab avec l'étude NAVIGATE, mais du fait de la concomitance des développements, il n'y avait pas eu d'étude versus les anti-interleukines récentes, ultérieures à ustekinumab, c'est-à-dire le secukinumab (COSENTYX), l'ixekizumab (TALTZ) et le brodalumab (KYNTHIUM).

La Commission avait conclu à un SMR important, uniquement dans l'indication habituellement remboursable pour les biothérapies et à une ASMR V par rapport aux autres inhibiteurs d'interleukine, notamment du fait de l'absence de démonstration méthodologiquement recevable d'une supériorité du guselkumab par rapport à l'ustekinumab et du fait de l'absence de comparaison directe avec le secukinumab, l'ixekizumab et le brodalumab.

Pour ce dossier de demande de réévaluation, le laboratoire a fourni une nouvelle étude, ÉCLIPSE, étude de non-infériorité versus le secukinumab, COSENTYX. Le laboratoire a fourni les résultats à trois ans des études d'extension de VOYAGE 1 et 2.

Pour revenir à ÉCLIPSE, c'est une étude de non-infériorité versus secukinumab, randomisée en double aveugle multicentrique réalisée chez 1048 patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère. Dans cette étude, le critère de jugement principal était la réponse PASI 90 évaluée à 48 semaines. À noter qu'habituellement dans les études, nous avons des évaluations plutôt faites à 12 et 16 semaines. Le terme de 48 semaines a pu être réalisé du fait d'une étude versus comparateur actif. En effet, versus placebo, éthiquement, ce n'est pas possible.

Pour ce critère de jugement principal, la non-infériorité a été démontrée à la fois sur la population per protocole et sur la population ITT avec un pourcentage de répondeur PASI 90 de 88,4 % avec le guselkumab versus 75 % avec le secukinumab, soit une différence de 12,4 %. La marge de non-infériorité était à -10 %.

En termes de critère de jugement secondaire, il y en avait plusieurs qui ont été analysés de façon hiérarchisée. Les tests étaient de non-infériorité sur ces critères de jugement secondaire. La non-infériorité a été démontrée sur le premier critère de la hiérarchie, qui était le pourcentage de patients ayant une réponse PASI 75 à S12 et S48. En revanche, la non-infériorité n'a pas été démontrée sur le deuxième critère, la réponse PASI 90 à S12, avec

un pourcentage de répondeurs de 69,7 % pour le guselkumab et 77,06 % pour le secukinumab.

Les autres résultats n'étaient donc pas exploitables notamment les réponses IGA 0 ou les réponses IGA 0 ou 1 et les réponses PASI 100 qui sont des critères cliniquement pertinents. Il n'y avait pas d'analyse de qualité de vie vue au protocole.

En termes de tolérance, la tolérance était comparable entre les deux groupes.

Pour les études VOYAGE 1 et 2, l'étude VOYAGE 1 était plus exploitable, car il y avait beaucoup de re-randomisation dans l'étude VOYAGE 2, mais nous pouvons voir que les résultats de VOYAGE 1 suggèrent un maintien des réponses jusqu'à trois ans.

Sur la base de ces données, le laboratoire souhaite le maintien du service médical rendu important et sollicite une ASMR de niveau IV par rapport au COSENTYX dans l'indication remboursable actuellement, qui est le psoriasis en plaques chez les adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, 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 caractérisée par un retentissement psychosocial important.

Les arguments pour cette demande sont une efficacité supérieure par rapport au secukinumab en termes de réponse PASI 90 à S48, un profil de tolérance globalement plus favorable et un rythme d'administration allégé par rapport au secukinumab.

À l'occasion de ce dossier, le laboratoire a également fait une demande qui concerne l'étude post-inscription demandée lors de l'examen initial. Cette étude avait été demandée de la même façon pour toutes les autres biothérapies précédentes et devait être intégrée à l'étude PSOBIOTEQ. Cependant depuis 2019, cette demande d'étude n'est plus faite. En particulier, elle n'a pas été demandée pour SKYRIZI, autre anti-IL23. Le laboratoire souhaite être traité comme SKYRIZI et que la demande d'étude soit abandonnée.

M. LE PRÉSIDENT. - M. Bernard, tu as la parole.

M. Le P^r GUILLOT. C'est intéressant comme évolution des dossiers. Nous avons regretté pendant longtemps que les nouvelles biothérapies se comparent surtout au placebo puis aux anciens anti-TNF, notamment ENBREL. Là, on s'aperçoit que dans de plus en plus de dossiers, elles se comparent entre elles. C'est un vrai progrès. À terme, cela pourrait déboucher sur une hiérarchisation de ces produits, car clairement les produits ne sont pas équivalents. Nous mettons du V dans la stratégie, les uns par rapport aux autres, mais ce n'est pas cela.

Par ailleurs, les études sont faites de plus en plus chez les patients modérés à sévères et non pas seulement sévères et de plus en plus en première ligne de traitement systémique. Cela peut amener des discussions intéressantes sur le plan de la stratégie, mais c'est plus un problème de dermatologues que de la Commission de la Transparence.

Ce qui est intéressant ici : c'est un anti-IL23. Il s'est comparé au placebo et à l'ENBREL. Il fait mieux que le placebo, dont acte. Il fait mieux que l'ENBREL, dont acte. Il s'était comparé initialement à STELARA avec une étude un peu contestable.

Là, ils se comparent dans une étude tout à fait correcte au COSENTYX. Sur de la non-infériorité, ils sont non inférieurs et même supérieurs à COSENTYX sur le critère de jugement principal. C'est assez intéressant.

Au vu de la supériorité sur le COSENTYX, je pense que la demande du laboratoire d'obtenir un IV par rapport à COSENTYX, et non pas dans la stratégie, ne paraît pas déraisonnable puisqu'ils montrent qu'ils font mieux. C'est surtout l'efficacité et la maniabilité. Sur la tolérance, ils mettent dans leur attendu que cela a eu une meilleure tolérance. Nous ne pouvons pas le dire. Au mieux, il y a autant d'effets secondaires. Ce ne sont pas les mêmes types d'effets secondaires, mais la tolérance n'est pas quelque chose qui va le faire gagner de l'ASMR. La maniabilité, oui, puisqu'il y a beaucoup moins d'inséctions qu'avec le COSENTYX.

Je suis favorable à l'important, c'est clair. L'ASMR IV par rapport à COSENTYX, cela me parle logique. D'autant que COSENTYX, qui avait fait des études mais versus STELARA, avait eu un ASMR IV par rapport à STELARA avec le niveau de démonstration à peu près du même niveau. Cela ne me paraîtrait pas très homogène d'avoir valorisé COSENTYX par rapport à STELARA et de ne pas valoriser guselkumab par rapport à COSENTYX. Il faut une certaine cohérence dans nos avis.

Sur l'expérience clinique, ce sont des produits qui ont complètement modifié la vie de ces patients, qui ont complètement modifié la surveillance que nous pouvons en avoir, etc. Ce sont des progrès considérables par rapport même au méthotrexate que nous avons revu il y a 15 jours, qui reste bien sûr utile et nécessaire, puis c'est la première ligne. Compte tenu du travail fait, de la qualité de la démonstration et de l'homogénéité par rapport à nos avis antérieurs sur d'autres molécules, les demandes du laboratoire sont raisonnables.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci, c'est clair.

M. Le P^r THIERRY. C'est une contribution de France Psoriasis, association non agréée mais très suivie. Ils ont pas mal de patients inscrits à leur newsletter et leur fichier.

Je reviens vite sur l'impact. On en a parlé il n'y a pas très longtemps. C'est une maladie invalidante avec un fort impact social (discrimination, etc., et l'importance des démarches).

Il faut retenir qu'avec la révolution des biothérapies, ils sont vraiment demandeurs d'un élargissement de l'arsenal thérapeutique à cause des effets d'échappement. Ils ont un premier retour d'expérience sur ce médicament. Il n'y a pas le nombre de personnes qui ont contribué. D'après les personnes traitées par TREMFYA, ils ont comme remarques redondantes : la fréquence d'utilisation appréciée, la rapidité de l'efficacité, l'effet maintenu jusqu'en fin de période, persistance de l'effet thérapeutique à l'arrêt du traitement. Ils citent aussi le coût qui revient moins cher que la plupart des biothérapies.

Malgré tout, c'est modulo assez peu, récente disponibilité, donc ils sont prudents sur le retour d'expérience. Ils signalent également que la population pédiatrique est exclue et c'est dommage. C'est un retour positif, évidemment.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci Jean-Pierre.

M. le D^r KOUZAN.- J'avais une question à Bernard. Sur la hiérarchie des anti-interleukines, l'anti-IL23 d'aujourd'hui est mieux que l'anti-IL17, mais celui-ci était mieux que l'anti-IL23 STELARA.

M. Le P^r GUILLOT.- STELARA, c'est du 12/23, donc il y a une affinité au récepteur moindre. Dans la pratique courante, STELARA est moins bon que les anti-IL23 seuls. Effectivement, mais ce sont des molécules différentes.

M^{me} le D^r DEGOS.- Sans vouloir me mêler des problèmes des dermatologues comment vous faites maintenant ? Vous commencez par lequel ?

M. Le P^r GUILLOT.- Les recommandations, qui ne sont pas si vieilles, restent sur méthotrexate en première intention, ciclosporine dans quelques cas particuliers. Quand on est en échec, en intolérance ou en échappement, les recommandations, c'est de commencer par les anti-TNF ou le 12/23.

M^{me} le D^r DEGOS.- Le STELARA ?

M. Le P^r GUILLOT.- Oui. En cas d'échec, si on a commencé par anti-TNF, on fait STELARA et inversement.

En troisième ligne, tu fais cela.

Dans l'esprit des recommandations, c'est essentiellement parce que plus les produits sont récents, par définition, moins nous avons de recul sur la tolérance à long terme. Il paraît logique de faire bénéficier aux patients de produits sur lesquels nous avons une certaine sécurité d'emploi. Le deuxième argument qui a prévalu pour la recommandation et qui ne nous regarde pas, c'est que les prix des médicaments les plus récents sont nettement supérieurs à un anti-TNF qui a des biosimilaires.

Il faut savoir que les recommandations françaises vont être remises en cause alors qu'elles n'ont même pas deux ans. Les recommandations européennes et internationales sont en cours de rédaction. Les travaux qui sont faits amènent une hiérarchie de ces différents produits. Aujourd'hui, c'est méthotrexate, anti-TNF ou STELARA, et l'anti-IL23 en dernier.

M^{me} le D^r DEGOS.- Mais méthotrexate et anti-TNF gardent leur place.

M. Le P^r GUILLOT.- Oui, si quelqu'un est bien d'anti-TNF, nous le gardons. Nous n'allons pas changer pour nous amuser.

M. LE PRÉSIDENT.- La tolérance par rapport à COSENTYX est identique ?

M. Le Pr GUILLOT.- Oui, ce ne sont pas les mêmes types de risque. Pour COSENTYX, il y a le problème du risque digestif. C'est une exclusion si on a une arrière-pensée sur une maladie de Crohn dans la famille ou chez le patient. Sur les anti-IL23, un petit signal sur un syndrome dépressif mais qui n'est pas confirmé à l'analyse. Nous ne sommes pas sur le même type de mal tolérance, mais quand nous regardons globalement les effets secondaires dans les deux groupes, nous avons à peu près le même nombre. [REDACTED], vous confirmez ou infirmez, mais je pense que vous confirmerez.

M^{me} le Dr GARNIER.- La question se pose entre valorisation par rapport à COSENTYX ou dans la stratégie qui ne sera pas la même évaluation d'après moi selon les deux axes.

J'avais une question par rapport à SKYRIZI. Si nous ne nous plaçons pas dans la stratégie thérapeutique, que faisons-nous de SKYRIZI qui avait eu une ASMR V et qui se comparait aussi à COSENTYX ? C'était une étude de non-infériorité. Ils n'ont pas démontré de supériorité, mais la durée de l'étude n'était pas la même. Elle était sur 14 semaines avec SKYRIZI. Nous sommes plus loin. Mais sur 12 semaines, nous avons une non-infériorité qui ne sort pas. Je m'interpelle. Si nous nous plaçons par rapport à COSENTYX, il n'y a pas de souci, c'est une ASMR IV. Mais dans la stratégie, que faisons-nous de SKYRIZI ?

M. Le Pr GUILLOT.- Si nous mettons du IV dans la stratégie, cela veut dire que nous prenons parti sur une hiérarchisation des lignes thérapeutiques. C'est ce qui s'est passé avec un médicament dans la maladie de Crohn il n'y a pas longtemps. Je pense que nous ne pouvons pas faire cela. Nous n'avons pas les éléments. Ils se sont comparés à un produit.

Pour SKYRIZI, ils n'ont pas pris le bon end point. 14 semaines, c'est court. Tous ces traitements, c'est au mieux 16 semaines. Ils ont pris très long, mais ce n'est pas idiot. Très long, c'est ce qui nous intéresse dans le psoriasis. Si le psoriasis est blanchi à 16 semaines et en rechute à 24, cela n'a pas d'intérêt. Là, on sait qu'à 48 semaines, il est toujours bien.

SKYRIZI a fait une étude qui le pénalise un peu par rapport à ce produit, mais ils n'ont pas fait la même étude.

Après, le problème de PSOBIOTEQ, l'étude post-inscription. J'ai un peu de mal à voir clair là-dessus. Je ne sais pas si on a beaucoup exploité les données de PSOBIOTEQ dans nos avis à la CT.

M^{me} PINET, pour la HAS.- C'est en cours. On a PSOBIOTEQ, pour les molécules les plus anciennes, les premières sont arrivées en 2005. Nous ont été soumis les résultats de suivi à trois ans. C'était fin d'année dernière. Cela va être une évaluation qui va venir dans les prochaines semaines.

Effectivement, jusqu'à maintenant, PSOBIOTEQ est une étude dont nous n'avions pas de résultat et pour laquelle la Commission a poursuivi les demandes de données complémentaires via PSOBIOTEQ pour l'ensemble des traitements biologiques jusqu'à fin 2018. En 2019, vous avez cessé de demander ces données pour SKYRIZI et CIMZIA.

M. le Pr GUEYFFIER.- Je n'ai peut-être pas su trouver l'information. Est-ce que le jugement de supériorité était inclus dans le plan d'analyse ?

██████████, pour la HAS.- Oui, c'était prévu au protocole.

M. le P^r GUEYFFIER.- Prévu explicitement. Vous parlez de hiérarchie des critères, mais au sein de la non-infériorité, la supériorité était vraiment testée ?

██████████, pour la HAS.- Oui, pour le critère de jugement principal, après la non-infériorité démontrée, la supériorité était prévue.

M. le P^r GUEYFFIER.- La tolérance n'est pas susceptible de remettre en question la supériorité ?

M. Le P^r GUILLOT.- L'argument du laboratoire dans sa demande d'ASMR disant que la tolérance est meilleure n'est pas recevable. J'estime que les tolérances sont à peu près de même niveau même si elles ne sont pas identiques en termes d'effets.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dans le libellé d'ASMR, nous ne mettrons pas d'argument de tolérance.

M. Le P^r GUILLOT.- Par contre, il y a deux fois moins d'injections, donc l'argument sur le nombre d'injections est recevable.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Y a-t-il d'autres remarques ?

(Réponse négative)

Merci pour ton rapport. Tu insistes sur le fait que la situation se clarifie avec une stratégie progressive qui devient très intéressante.

M^{me} le D^r DEGOS.- On va faire comme la SEP.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela me paraît plus simple.

M. Le P^r GUILLOT.- Et moins grave.

M. le P^r CLANET.- Ce que je trouve tout à fait remarquable, c'est qu'ils font des comparaisons avec les nouvelles thérapeutiques. Nous n'aurons jamais dans la SEP (pour le moment en tout cas) une étude des thérapeutiques biothérapies l'une contre l'autre.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est une étude bien menée.

Nous allons nous prononcer sur ce médicament. Le laboratoire demande un SMR important et un ASMR IV par rapport à COSENTYX. Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité (15 voix).

ASMR IV versus COSENTYX ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : unanimité (15 voix).

C'est ASMR IV par rapport à COSENTYX à l'unanimité avec 15 voix.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est maintien du SMR important dans le périmètre du remboursement actuel et insuffisant pour les patients qui ne répondent pas à ces critères.

M. Le P^r GUILLOT.- Jusqu'à présent, c'est la religion de la Commission, et il est hors de question de changer de religion au milieu du gué. Si ça vous intéresse, un jour on reprend tous les médicaments anti-psoriasiques. Bien entendu, cela reste comme cela, même si ça pose problème aujourd'hui. Nous sommes un peu déconnectés de la réalité.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le SMR est important uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par deux notions : un échec à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie, et une forme étendue et/ou caractérisée par un retentissement psychosocial important.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour l'étude, est-ce que la Commission accepte la demande du laboratoire ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- La demande, c'est d'arrêter de demander l'étude post-inscription, sachant vous avez commencé dans les biotérapies du psoriasis à arrêter ces demandes historiques pour SKYRIZI.

M. LE PRÉSIDENT.- Dans un souci d'équité, nous pourrions, d'autant que là, nous avons des résultats clairs.

M. Le P^r GUILLOT.- La CT de 2028 continuera-t-elle à demander les études dans PSOTBIOTEQ ? C'était logique de le demander à l'arrivée des premiers anti-TNF, à l'arrivée des premières anti-interleukines. Je ne sais pas si nous avons pris la décision ou si nous avons oublié.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, c'était une vraie décision sur les arguments que tu donnes. En 2019, vous avez considéré que l'intérêt était moindre.

M. Le P^r GUILLOT.- Si nous ne l'avons pas donné pour CIMZIA et SKYRIZI, pourquoi le demander pour eux ? Cela n'a pas de sens.

[REDACTED], pour la HAS.- Je précise aussi que tous ces produits sont suivis de près par la pharmacovigilance. Pour les inquiétudes de la Commission sur la tolérance à long terme, il y a quand même des données qui vont arriver par la pharmacovigilance.

M. LE PRÉSIDENT.- Il n'y a pas de vote, mais vous êtes d'accord ?

M. Le P^r GUILLOT.- Il y a plein d'études sur ces produits faites avec le SNDS. Dès qu'il y a un signal de mal tolérance, il y a une étude qui part. Elles seront de meilleure qualité que PSOTBIOTEQ, même si c'est un montage dermatologique, donc c'est très bien par définition,

mais nous ne courons pas beaucoup de risques à dire que PSOBIOTEQ va s'arrêter avec les médicaments que nous avons vus jusqu'en 2018.

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