



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mardi 3 juin 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. ILUMETRI® 100 MILLIGRAMMES — Inscription

M^{me} KONE, pour la HAS.- Bernard est le référent.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Y a-t-il des déports ?

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Non.

M. LE PRÉSIDENT.- Qui prend la parole ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- [REDACTED] qui est là.

[REDACTED], **pour la HAS.-** Vous examinez le dossier Ilumetri 110 milligrammes, solution injectable en seringue pré-remplie qui a eu le 17 septembre 2018 une AMM dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Le principe actif est le tildrakizumab qui est un nouvel inhibiteur de l'interleukine IL-23 pour le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte.

Le laboratoire sollicite l'inscription sur les listes Sécurité sociale et collectivités dans une indication de l'AMM restreinte *au traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez l'adulte défini par un échec, une réponse insuffisante, une contre-indication* au niveau de l'intolérance à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Dans l'arsenal thérapeutique actuel, nous avons deux autres anti-IL23, le guselkumab Tremfya et le risankizumab Skyrizi pour lesquels la Commission a considéré que le Service Médical Rendu était comme pour les autres médicaments biologiques, important dans le psoriasis en plaques chronique sévère chez l'adulte défini par un échec à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important, et que le SMR était insuffisant chez les patients ne répondant pas à ces critères.

La demande du laboratoire est cohérente avec la place actuelle des médicaments biologiques dans la prise en charge du psoriasis en plaques chez l'adulte.

S'agissant d'une première indication, la Commission doit se prononcer dans l'indication miroir et non pas seulement la demande du laboratoire.

La demande d'inscription repose sur deux études cliniques de phase III, de supériorité versus placebo chez les adultes ayant un psoriasis modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique ou par photothérapie. C'est l'étude ReSURFACE 1, d'une durée de 64 semaines comparant le tildrakizumab aux doses de 100 et 200 mg au placebo, et l'étude ReSURFACE 2, d'une durée de 52 semaines comparant le tildrakizumab aux doses de 100 et 200 mg au placebo

pour l'analyse principale et à l'etanercept 50 mg pour une analyse secondaire. Cette analyse faisait partie des critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Les critères principaux étaient évalués à la semaine 12 : le pourcentage de répondeurs PAS

I 75, le pourcentage de répondeurs PGA 0 ou 1, avec une réduction de deux points par rapport à l'inclusion.

Dans les deux études, tildrakizumab aux doses de 100 et 200 mg a été supérieur au placebo sur ces critères avec pourcentage des répondeurs de 60 % versus moins de 10 % avec le placebo.

Dans les deux études, parmi les critères de jugement hiérarchisés, la supériorité du tildrakizumab par rapport au placebo a été démontrée à semaine 12 en termes de réponse PASI 410 et PASI 100, avec des pourcentages de répondeurs de l'ordre de 60 % versus moins de 10 % avec le placebo.

Versus etanercept, dans l'étude SURFACE 2, le tildrakizumab 100 mg a été supérieur à l'etanercept, pour la réponse PASI 75 à S12, avec des valeurs de 65,6 % versus 48,2 %. À S28, avec 72,6 % versus 53,6 %.

Il a été supérieur à la réponse PGA 0 ou 1, avec, à S12, 69,2 % versus 47,6 %, et à S28, 69,2 versus 45,3 %.

La dose 100 mg a démontré sa supériorité au placebo à S12 sur le score PASI 75, avec 61,2 % versus 48,2.

Les résultats à plus long terme, à la fin de ces études, S 52, et dans l'extension de l'étude pour une durée de quatre ans supplémentaires ont suggéré le maintien de l'efficacité pour chacune des doses jusqu'à ces termes.

La qualité de vie évaluée par le score DLQI a été analysée de façon exploratoire. Il ne peut être tenu compte de ces résultats.

La tolérance a été similaire à celle des anti-interleukines. Aucun risque important n'a été identifié dans le PGR. Toutefois, un programme d'étude de tolérance vise à collecter des données à long terme sur les risques importants potentiels, les infections graves, les effets cancérogènes, les événements cardiovasculaires, les comportements suicidaires, les effets sur la grossesse, l'allaitement, les risques de malformation congénitale et pour le nourrisson.

Sur la base de ces données, le laboratoire revendique un SMR important dans le périmètre restreint du psoriasis chronique en plaques sévère de l'adulte défini par un échec à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important et une ASMR V par rapport aux autres anti-interleukines.

Je cède la parole à Bernard.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M. le Pr GUILLOT.- Merci, [REDACTED], d'avoir rappelé cela, notamment le résultat des études. C'est le troisième antiIL-23. Nous allons aller vite.

Ce médicament a commencé son développement il y a longtemps. Nous avons un recul de quatre et cinq ans sur les deux études. C'est un des reculs les plus importants au comment où les dossiers sont déposés. Cela montre que l'effet thérapeutique se maintient largement sur quatre et cinq ans quand les gens sont répondeurs à S12, puis S24. C'est le point fort.

Le point faible, mais c'est normal, compte tenu du début du développement, c'est qu'ils ont pris encore le PASI 75 comme critère de jugement principal et le PGA 01. PASI 75 est un peu has-been, mais il a été accepté pendant si longtemps que nous pouvons continuer à l'accepter. Les comparateurs ne sont pas les plus pertinents, ils sont comparés à l'etanercept, qui est un des premiers anti-TNF en usage. C'est logique dans le cadre du développement, mais décevant par rapport aux autres produits.

Ce produit est meilleur que le placebo, dont acte. Il est aussi meilleur que l'etanercept, globalement, mais dont acte, car il est non inférieur. Ce n'est pas le comparateur optimal, mais le normal sur la phase de développement. Sur l'intolérance, pas de nouveaux signaux. Nous avons les problèmes infectieux, cardiovasculaires. Il n'y en a pas plus dans celui-ci que dans les autres. Il y a les problèmes de dépression. C'est toujours très compliqué d'interpréter les dépressions dans le psoriasis. Les patients sont de base déprimés.

Le laboratoire a une demande dans l'indication restreinte. C'est une très bonne chose, comme pour les autres. Le SMR important, il n'y a pas de raison de ne pas lui donner. C'est un projet. Il demande un ASMR V par rapport aux anti-interleukines. Je ne suis pas tout à fait d'accord. Il ne s'est pas comparé. Nous ne pouvons donc pas savoir.

Pour les deux autres antiIL-23, Tremfya avait fait une étude de supériorité versus Cosentyx. Nous avons donné un IV suite à supériorité. Skyrizi, avait aussi fait une étude de non-infériorité versus Cosentyx montrant la non-infériorité.

Là je pense qu'il faut mettre un ASMR V dans la stratégie thérapeutique et non pas versus les autres anti-interleukines.

Voilà ce que j'ai à signaler sur le dossier qui a été bien fait, eu égard au début de son développement.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Tes explications complémentaires paraissent claires, notamment le problème du comparateur. Quelqu'un veut prendre la parole ?

M. le Pr GUILLOT.- C'est le postprandial.

M^{me} le Dr DEGOS.- Il n'y a pas de loup. Le dossier est clair.

M. LE PRÉSIDENT.- Ta réflexion doit être prise en compte. La Commission jugera. Il n'y avait ni question ni problème particulier.

Nous passons au vote. Personne ne devait sortir ? J'ai oublié de demander.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Non, personne.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Nous l'avons annoncé.

M. le P^r CLANET.- Une ISP est demandée ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Non.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons voter en bloc pour SMR et ASMR, sachant que le SMR demandé par le laboratoire est important. Le laboratoire demande un ASMR V versus autres interleukines, mais Bernard précise que la logique voudrait que ce soit un ASMR V dans la stratégie. Le mieux est de vous exprimer précisément lorsque vous évoquerez le niveau de l'ASMR versus autre interleukine ou dans la stratégie.

Nous pouvons voter.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Vous votez dans l'indication restreinte par rapport à l'AMM. C'est le périmètre défini pour toutes les biothérapies. C'est le psoriasis en plaques chronique sévère chez l'adulte défini par un échec à au moins deux traitements et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. Puis, vous aurez un SMR en miroir pour les autres indications.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faudra voter aussi pour le miroir.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Dans un deuxième temps.

M. Le D^r BINARD.- Ne pouvons-nous pas faire le miroir en même temps ?

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, si tu veux.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : 17 voix

Abstention : 1

ASMR IV : 17 voix dans la stratégie thérapeutique

Abstention : 1

SMR insuffisant en miroir : 17 voix

Abstention : 1

M. le P^r GUILLOT.- Je rappelle que c'est un médicament d'exception.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela veut dire qu'il faut faire une FIT.

M. le P^r GUILLOT.- Cela fait beaucoup de biothérapie et que l'on restreint à un intérêt dans les formes sévères. Nous sommes plutôt en deçà des recommandations qui positionnent plutôt ces produits.

Nous aurons bientôt des données de PSOBIOTEQ en vie réelle de l'ensemble des produits. Nous pourrions redéfinir le périmètre d'indication. Nous sommes un peu historiques. Il n'est pas de question de changer quoi que ce soit, mais un jour, il faudra revoir tout cela. Nous ne sommes plus dans le sens de l'histoire.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous répondons aux demandes du laboratoire.

M. le P^r GUILLOT.- Ils sont réalistes, mais il faudra le revoir.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous avons les dossiers des résultats à trois ans de PSOBIOTEQ que nous allons bientôt présenter.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Et il est prévu de revoir le périmètre de remboursement de l'ensemble des biothérapies dans le psoriasis.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Pour Ilumetri, nous voudrions proposer aussi une adoption sur table. Le vote a été unanime. SMR important, ASMR V dans la stratégie et SMRi en miroir. Nous voudrions proposer une adoption sur table ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Bonne idée.

M. le P^r GUILLOT.- Je pensais.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour : 17 voix

Abstention : 2

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.