



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mers 2020 9 septembre 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. TALTZ 80 mg - Extension d'indication

M. LE PRÉSIDENT.- Je vous propose de regrouper et de commencer par Cosentyx, puisque Taltz a une indication différente. Je propose qu'█████ parle de cela.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Daubert ne peut pas participer au débat ni au vote pour ces deux dossiers.

█████, pour la HAS.- Vous examinez deux spécialités, deux inhibiteurs de l'interleukine 17A dans le traitement des spondylarthrites axiales. Cosentyx a eu une AMM dans la spondylarthrite axiale non radiographique, et Taltz qui a la même indication dans la spondylarthrite axiale non radiographique et également dans la spondylarthrite ankylosante.

Comme l'a dit le professeur, il nous paraissait intéressant de présenter les deux produits ensemble et de faire quelques slides, puisqu'il y a beaucoup d'informations, et pour mettre en parallèle les similitudes entre les deux dossiers.

Un rappel sur les spondylarthrites pour introduire le sujet, mais Aymeric y reviendra. Dans la spondylarthrite axiale radiographique, nous distinguons deux entités, bien que ce soit la même pathologie, les non radiographiques et radiographiques, appelées aussi ankylosantes. La distinction s'effectue sur la présence ou non d'une inflammation ou d'un changement osseux à la radiographie au niveau de l'articulation sacro-iliaque.

La prise en charge des deux entités des spondylarthrites axiales est la même, cela repose sur l'objectif de limiter la douleur et améliorer les capacités fonctionnelles.

En première intention, il convient d'utiliser des AINS avec antalgiques et des infiltrations. Les traitements de fond conventionnels, à l'instar du méthotrexate, ne sont plus recommandés dans les formes axiales. En deuxième intention, chez les patients avec maladie active malgré les AINS, il y a les biomédicaments, les anti-TNF ou anti-IL-17. Les recommandations précisent qu'il faut utiliser les anti-TNF au fait au recul plus important avec cette classe de médicament.

Il y a quatre anti-TNF validés par la Commission. Il n'y a pas de comparaison de classement entre les anti-TNF. Les recommandations précisent qu'en cas d'échec ou d'intolérance à l'anti-TNF, il est possible d'effectuer une rotation vers un autre anti-TNF ou utiliser un anti-IL-17 A.

Je passe directement à Taltz, avant de laisser la parole à Aymeric dans la même indication, la spondylarthrite axiale non radiographique active en cas de réponse inadéquate aux AINS. La demande d'inscription repose sur l'étude Coast-X, qui avait le même design, de phase 3, randomisée, contrôlée, versus placebo, réalisée en double aveugle chez 303 patients adultes. Elle comprend un groupe de traitement par ixékizumab 80 mg toutes les quatre semaines,

conformément à la même pathologie validée par l'AMM, un groupe de traitement ixékizumab toutes les semaines, donc les résultats n'ont pas été décrits, car cette posologie n'a pas été validée par l'AMM, et un groupe de traitement par placebo.

Les caractéristiques des patients étaient un peu les mêmes que dans l'étude de Cosentyx. Tous les patients étaient naïfs d'anti-TNF, conformément aux critères d'inclusion. Le critère de jugement principal était le même, la proportion de patients répondeurs ASAS 40 à la semaine 16. Le pourcentage a été supérieur dans le groupe ixékizumab 80 mg par rapport au groupe placebo, 35,4 % versus 19 %, soit une différence de 16,4 % statistiquement significative. La supériorité de l'ixékizumab a été démontrée sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés, dont la qualité de vie.

Pour la tolérance, les proportions sont comparables entre les groupes. On note des infections, des réactions au site d'injection et des céphalées. 9 % des patients ont développé des anticorps anti-ixékizumab, ce qui n'était pas neutralisant et sans conséquence.

Voilà pour les deux médicaments dans la spondylarthrite axiale non radiographique.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Aymeric peut commenter ces deux rapports.

M. Le D^r BINARD.- Nous parlons de l'indication en non radiographique.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous parlerons du radiographique uniquement pour Taltz.

M. Le D^r BINARD.- Cosentyx a déjà l'AMM en radiographique, mais on l'a évalué avec un SMR important et une ASMR IV dans cette indication.

Le problème de la spondylarthrite est avant tout thérapeutique, car la stratégie est codifiée et simple, c'est un problème diagnostique surtout dans la forme non radiographique. Dans la forme radiographique, on a un gold standard qui est l'attaque des sacro-iliaques, qui signent la maladie. Les critères de classification développés en 2009 pour répondre aux besoins des patients et à l'efficacité des biothérapies sont un peu imparfaits. Nous ne sommes pas à l'abri d'erreur diagnostic en classant un patient comme ayant une spondylarthrite. Cela ne pose pas vraiment de problème au départ de la maladie, puisque cela repose sur les anti-inflammatoires, la rééducation et une prise en charge assez commune à des lombalgies communes. Cela pose des problèmes quand on envisage une biothérapie. La sacro-illite à l'IRM est assez difficile. Il peut y avoir beaucoup de faux positifs. Pour le groupe clinique, les patients classés spondylarthrite, parce qu'ils sont HLA-B27, et qu'ils n'ont plus d'autres signes, cela peut être piégeant, car l'HLA-B27 c'est 10 % de la population. La prévalence de la spondylarthrite, c'est 0,3 ou 0,4 %. Dès que vous êtes en HLA-B27, et que vous avez des lombalgies inflammatoires, que vous êtes sensibles aux anti-inflammatoires, on peut dire que vous avez une spondylarthrite, ce qui n'est pas vrai dans certains cas. Quelqu'un qui a une CRP à 10, ce n'est pas très significatif s'il a un IMC à 31. Cela explique que les résultats dans la spondylarthrite non radiographique sont moins spectaculaires pour toutes les biothérapies que pour la radiographique. Il y a une corrélation dans

les études, mais variable entre l'importance de la réponse et le niveau inflammatoire des patients, le niveau objectif.

Globalement, les études sont bien conduites, à peu près similaires. Ils ont testé le critère d'évaluation principal, l'ASAS 40, le critère classique des études sur les biothérapies. Ils ont fait les nombreux critères secondaires, différents scores d'activité, de rémission, plus des critères de qualité de vie qu'ils ont inclus dans les analyses hiérarchiques, ce qui n'est pas mal. Tout sort de façon positive. Je suis déçu pour les deux, et peut-être encore plus pour le Cosentyx, même s'il ne faut pas faire de différence entre les deux, sur l'intensité de la réponse sur le critère principal, avec une différence entre versus placebo pour le Cosentyx de 12,3 % sur l'ASAS 40. Pour Taltz, c'est 16, alors que les deux espéraient une différence de 26 à 28 %.

Ce n'est pas la première fois que l'on est déçu. Etanercept avait des résultats décevants par rapport à d'autres anti-TNF, l'adalimumab, etc. Cimzia avait noyé le poisson en ayant son AMM en incluant une étude commune groupée spondylarthrite radiographique et non radiographique.

Sur le point de stratégie thérapeutique, l'échec des anti-inflammatoires, chez quelqu'un pour lequel on pense qu'il a une spondylarthrite, c'est l'indication à une biothérapie. Les recommandations françaises qu'██████ a citées notent qu'il faut privilégier les anti-TNF en première intention et que les IL-17 sont une alternative. Les recommandations françaises reprennent, en nous citant dans le papier, les recommandations de la Commission de la Transparence. Quand nous avons l'impression que ce que nous mettons en stratégie n'est pas repris, c'est repris tel quel par la Société française de rhumatologie.

Je m'interrogeais. Pour moi, c'est un SMR suffisant de façon indiscutable. Je m'interrogeais du fait de ces résultats un peu décevants sur le niveau entre important et modéré. Personnellement, je suis partagé. Il n'y a pas d'important moins, ou de modéré plus.

Les deux ont fait contre placebo. Nous aurions pu faire contre un comparateur actif. Cela aurait réglé l'intensité des effets décevants et évité les comparaisons sauvages avec d'autres résultats qui ne sont jamais très pertinents, mais que l'on fait quand même. Je me pose la question d'un SMR modéré dans l'ensemble de l'indication et d'une ASMR de niveau V pour les deux.

M. le D^r KOUZAN. - Penses-tu que ces deux molécules ont un effet intrinsèquement, je mettrais modéré, du fait de ces formes débutantes ou le résultat est-il pollué par des taux de faux diagnostics faux positifs ?

M. le D^r BINARD. - Intrinsèquement, les résultats sont pollués comme pour l'etanercept qui a des données dans la spondylarthrite ankylosante très forte. Dans le non radiographique, ils ont aussi des résultats décevants. C'est factuellement décevant, mais intrinsèquement, les médicaments marchent quand les patients ont vraiment une atteinte inflammatoire et vraiment une spondylarthrite. C'est pollué par des gens pas trop inflammatoires, des erreurs diagnostic. L'imperfection du critère d'entrée fait que nous avons des résultats un peu décevants. Les critères d'évaluation sont subjectifs. C'est la douleur, le ressenti de la raideur matinale. Nous avons peu de critères objectifs.

M^{me} le D^r DEGOS.- Sur le diagnostic, il suffit d'être HLA-B27 et d'avoir mal au dos.

M. Le D^r BINARD.- C'est pourquoi dans la recommandation, il est ajouté en rouge : « Échec des anti-inflammatoires plus un niveau d'activité suffisant, plus les critères ASAS » et en rouge, il est noté qu'il faut que le rhumatologue soit « enthousiaste ». C'est l'avis d'expert.

M^{me} le D^r DEGOS.- Plus que d'autres. Plus sérieusement, ne penses-tu pas que cela aurait dû être testé contre des anti-inflammatoires plutôt que contre placebo ?

M. Le D^r BINARD.- Ils en avaient à dose stable.

M^{me} le D^r DEGOS.- En add-on ?

M. Le D^r BINARD.- Oui. Ils n'avaient pas rien. En anti-inflammatoire à dose stable, on ajoutait la biothérapie.

M^{me} le D^r DEGOS.- OK.

M. le D^r BLONDON.- Finalement, les médicaments, selon les recommandations de la Société française de rhumatologie, seront prescrits en deuxième intention après les anti-TNF.

M. Le D^r BINARD.- Non, ce n'est pas comme cela. Ils reprennent ce que nous avons dit pour le Cosentyx. Ils ont repris notre avis en disant qu'il est préférable, compte tenu du recul sur les anti-TNF, d'envisager d'abord un traitement anti-TNF. Ce n'est pas une recommandation formelle. Il y a des cas où il faut commencer par un anti-IL-17. Dans une SEP, cela peut être plus un anti-IL-17.

M. le D^r BLONDON.- En règle, c'est plutôt prescrit après. Pourtant, la démonstration est faite uniquement chez les patients naïfs. Est-ce que cela pose problème ?

M. Le D^r BINARD.- Il y a une petite proportion chez Cosentyx. Après, cela ne pose pas trop de problèmes. Ils ont tous les deux démontré, et nous le verrons après pour Taltz de façon formelle, qu'ils marchaient après échec des anti-TNF aussi dans la forme radiographique. C'est un même continuum avec des couleurs qui s'ajoutent.

M. le D^r BLONDON.- Ces deux médicaments sont-ils vraiment équivalents ? Au vu du dossier, on a l'impression que le Cosentyx est actif que dans un sous-groupe de patients, ce qui n'est pas le cas du Taltz. La démonstration sur la qualité de vie semble supérieure pour le Taltz sur le plan statistique. Cela fait-il une différence ou pas du tout ?

M. Le D^r BINARD.- Sans comparaison directe, c'est difficile. Le Cosentyx est pollué par une étude avec un fort effet placebo. Ils sont 30 % de placebo versus 20 habituellement, sans explication. C'est difficile de comparer ces populations.

Dans la spondylarthrite, les résultats sont aussi robustes. On ne peut pas faire de différence sur le niveau d'efficacité des deux anti-IL-17. Je n'ai pas d'argument. Nous voyons le dossier Taltz en entier avec l'étude spondylarthrite ankylosante à l'esprit quand nous regardons la deuxième.

Nous avons l'impression que la Taltz a des résultats plus spectaculaires, mais le Cosentyx marchait très bien sur la spondylarthrite ankylosante radiographique. Je ne fais pas de différence.

M. LE PRÉSIDENT.- Pour rebondir sur la première question de Hugues, penses-tu, Aymeric, que nous pourrions juger du SMR et de l'ASMR dans les deux niveaux d'indication première et deuxième ligne ?

M. Le D^r BINARD.- La question, c'est : faut-il restreindre l'AMM à une deuxième ligne ?

M. LE PRÉSIDENT.- C'est cela.

M. Le D^r BINARD.- Personnellement, je ne pense pas. Dans mon sens, si nous voulons envoyer un signal, en nous disant que les résultats ne sont pas exceptionnels, mais que des facteurs l'expliquent, c'est plus le SMR modéré, même si cela peut paraître bizarre d'avoir un effet important dans ankylosante et dans la non radiographique, modérée. Il y a des données factuelles d'amplitude de quantité d'effets démontrés sur le plan factuel, une absence de comparaison placebo, alors qu'il n'y a pas de raison particulière de ne pas le faire.

Après, ils ont démontré, finalement, en première ligne de biothérapie, leur efficacité, dans cette indication. C'est plus une vertu de prudence appliquée avec les nouvelles biothérapies depuis des années. Autant commencer par les médicaments qui fonctionnent le mieux. C'est une prudence clinique. Cosentyx, c'est en deuxième intention, ça se passe bien, et puis la vie naturelle du médicament fait que.... Mais il y a des patients qui sont privilégiés pour des raisons liées au patient, notamment les antécédents dont j'ai parlé tout à l'heure.

M. le P^r GUILLOT.- Sur le plan cardiaque, je n'ai pas l'impression que les gens avec des problèmes cardiaques étaient exclus. L'IL-17 a un rôle sur la migration des plaques, leur attachement. La spondylarthrite est-elle associée à des soucis cardiaques ? Faut-il un warning ?

M. Le D^r BINARD.- Tu veux savoir si le risque cardiovasculaire est augmenté ? Il y a une atteinte aortique que l'on ne voit plus du fait du meilleur contrôle de la maladie. Je n'ai pas de notion d'un risque cardiovasculaire particulièrement plus élevé.

M. le P^r GUILLOT.- Très bien. Nous sommes surpris qu'ils n'aient pas fait d'étude contre un anti-TNF. Pour être provocateur, un produit juste supérieur au placebo avec un besoin couvert, c'est un SMR insuffisant.

M. Le D^r BINARD.- Le besoin n'est que partiellement couvert, en étant partiellement provocateur. Nous n'avons que les anti-TNF, pour l'instant, en biothérapie. Cela ne suffit largement pas.

M. le P^r GUILLOT.- Je suis très surpris que pour Cosentyx, ils n'aient pas fait une comparaison versus l'anti-TNF, celui qui leur plaît, Humira, Enbrel... C'est décevant.

M. Le D^r BINARD.- C'est pourquoi dans mon rapport je conclus sur un SMR modéré sur la quantité d'effets et sur une comparaison versus placebo.

M. le P^r GUILLOT.- Dans la stratégie, nous ne savons pas du tout comment l'utiliser. C'est de l'insuffisant !

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Bernard...

M. le P^r GUILLOT.- Mathilde, ne réponds pas à ma provocation.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je fonce dans le tas. D'accord.

M. le P^r CLANET.- Je comprends les difficultés de diagnostic que l'on peut avoir avec l'HA-B27, mais vis-à-vis des images d'IRM, il n'y a pas de relecture des images par les experts.

M. Le D^r BINARD.- Non, même eux se trompent. En rhumatologie, on dit que si on met 100 rhumatologues dans une pièce face à une spondylarthrite, 50 la voient et 50 ne la voient pas. Il y a plein d'images piégeantes. C'est corrélé avec l'âge. Ce n'est pas pareil à 20 ans, 40 ou 50 ans. Des remaniements dégénératifs sont piégeants. Si on fait une IRM 9 ou 10 mois après une grossesse et qu'elle n'a pas dit qu'elle a accouché, on ne pense pas à lui demander, on voit une sacro-iliite, mais qui est le résidu d'anomalies liées à la contrainte exercée lors de l'accouchement par voie basse. Il y a plein d'images piégeantes. Sur la sacro-iliite, ce n'est pas fort. Mon patron disait que l'on s'était fait avoir l'IRM des sacro-iliaques.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Je rappelle que l'on doit garder une cohérence sur les évaluations précédentes. Aymeric et Bernard, en 2016, quand on a vu Cosentyx dans la spondylarthrite ankylosante, nous n'avions pas la comparaison versus anti-TNF, alors que c'était possible, et cela n'a pas empêché de mettre un SMR important et une ASMR V. C'est la même situation. La comparaison aux anti-TNF est attendue, mais ils ne l'ont pas. En dehors du psoriasis avec des études comparatives, en rhumatologie, la polyarthrite, à part Roactemra, nous n'avons pas d'étude comparative versus anti-TNF, et ils ont tous un SMR important.

M. Le D^r BINARD.- Je ne suis pas d'accord avec toi, Sarah. Je suis sensible à l'équité de nos évaluations. Dans la spondylarthrite ankylosante, c'était la seule nouvelle biothérapie montrant une efficacité. C'est le premier non anti-TNF montrant une efficacité. C'était la prime au premier sur l'évaluation. Cela ne me choque pas de mettre important. Intrinsèquement, le médicament est important.

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'était le premier, mais il est arrivé tellement plus tard qu'Enbrel en 2003 ou Humira 2000 que la comparaison était possible. Il ne l'a pas faite. Il arrive comme Taltz en codéveloppement, dans l'indication non radiographique. La comparaison est toujours possible et ils ne la font pas. C'est un problème. Je ne sais pas s'il faut le résoudre sur celui-là.

M. le P^r GUILLOT.- C'est choquant. Les produits ont 15 ans de recul. On ne peut plus arguer du développement concomitant, etc. Le dossier est incomplet et cela se ressent sur le SMR.

M. Le D^r BINARD.- C'est pourquoi je proposais un SMR modéré. Ce n'est pas 15 ans de recul dans la nouvelle AMM. L'adalimumab l'a eu en premier.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Je parlais de la spondylarthrite, non pas de la non radiographique qui est plus récente.

M. Le D^r BINARD.- C'était 2012 ou 2013, la première AMM. Ils auraient pu le faire, objectivement. Avant les AMM, nous les utilisons dans cette indication de la non radiographique, puisque nous avons les résultats depuis 2009 les critères de classification. Cela n'a pas empêché. C'est le choix entre un modéré plus ou un important moins.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a plusieurs commentaires de Serge, Jean-Christophe et Valérie.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il ne serait pas déraisonnable de séparer les non radiographiques avec des erreurs de diagnostic et des faux pour démontrer l'efficacité de la spondylarthrite avérée avec un important et où nous allons être piégés.

M. Le D^r BINARD.- La quantité d'effets, si nous regardons actuellement sur les critères d'inclusion dans l'étude et les résultats, ils n'ont pas atteint la différence. Factuellement, nous n'avons pas de quantité d'effets démontrés exceptionnelle.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je ne suis pas emballée, mais ce n'est pas difficile de soigner des gens qui n'ont rien.

M. Le D^r BINARD.- Tu as raison. C'est pourquoi j'hésite sur le modéré.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est recevable. Je propose de passer au vote.

M. Le P^r THIERRY.- Il y a une contribution de patients. C'est France Spondylarthrite, qui est agréée. C'est un verbatim. Il est de l'association. Il rappelle l'impact de la maladie. Le point intéressant, c'est qu'il tient compte de l'amélioration de la prise en charge, notamment avec les anti-inflammatoires et anti-TNF alpha. Il y a une attente sur la forme galénique, puisqu'il y a la prise à l'hôpital par perfusion toutes les 5 ou 6 semaines, l'injection tous les 14 jours. Ils aimeraient une forme orale.

Autre point intéressant, j'en profite, cela rejoint la discussion sur les risques cardiovasculaires. Ils disent qu'ils ont des difficultés pour s'assurer auprès des compagnies d'assurance. Elles octroient rapidement des surprimes dans le cadre d'assurance emprunt. Y a-t-il une raison à cela ? S'il n'y a pas de risque cardiovasculaire, sachant que les primo empruntant et les secondaires ont toujours 40 ou 50 ans, pas toujours 60 ou 70 ans. A-t-on une idée de réduction d'espérance de vie justifiant que l'assurance se couvre par rapport à un risque ?

M. Le D^r BINARD.- C'est le risque biothérapie, immunosuppression, augmentation du risque infectieux qui fait qu'ils ont des questionnaires assez importants à remplir avec le risque pour les formes sévères d'invalidité ou de ne pas exercer un emploi. C'est pourquoi il y a une assurance importante.

██████████, pour la HAS.- Sur le risque cardiovasculaire, les événements indésirables majeurs sont suivis dans le PGR en tant que risques importants potentiels.

Au-delà du niveau de SMR, Aymeric, seriez-vous pour dans la place dans la stratégie pour réserver le patient en seconde intention après les anti-TNF comme fait pour Cosentyx, pour savoir comment rédiger le paragraphe dans la stratégie ?

M. Le D^r BINARD.- Dans la stratégie, oui.

M. LE PRÉSIDENT.- Avons-nous la notion d'un ralentissement du processus de la maladie quand on les traite au stade non radiologique par rapport à l'évolution vers le stade radiologique ? Cela ne doit pas être facile à quantifier.

M. Le D^r BINARD.- Une atteinte radiographique met 10 ans d'évolution de la maladie à apparaître. Que ce soit les anti-TNF ou les nouveaux, aucun n'a démontré un effet sur cela.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Je propose de passer au vote. Nous allons être obligés de voter formellement pour les deux produits différemment. Nous sommes bien, dans un premier temps, dans le cadre des spondylarthrites dites non radiographiques. Nous commençons par le Cosentyx.

[...]

M. LE PRÉSIDENT.- Je vous propose la même chose pour Taltz.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons voter alignement pour Cosentyx, pour ou contre.

M. LE PRÉSIDENT.- Entendu pour voter alignement.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela veut dire ██████████. Si vous êtes contre, vous n'êtes pas pour l'alignement.

M. le P^r NIAUDET.- Ce n'est pas logique. Il faudra revoter si quelqu'un est contre.

M. le D^r BLONDON.- On ne s'aligne pas. On a vu les deux dossiers séparément.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce n'est pas le but. Nous votons séparément SMR et ASMR.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Nous votons pour les deux indications différentes, nous faisons deux votes.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non. Nous votons Taltz dans l'indication de son AMM, dans la spondylarthrite axiale non radiologique, et nous votons le SMR et l'ASMR, comme ils ne revendiquent pas d'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : 3 voix

SMR modéré : 15 voix

ASMR V : 18 voix

M. LE PRÉSIDENT.- Je propose de continuer avec le Taltz sur l'indication avec atteinte radiologique.

[REDACTED], pour la HAS.- L'indication de l'AMM de Taltz est le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes en cas de réponse inadéquate à un traitement conventionnel.

L'indication est identique à celle des anti-TNF. Elle a été harmonisée. C'est pourquoi nous parlons de traitement conventionnel. Ils font référence aux AINS, traitements de première ligne dans la spondylarthrite ankylosante, conformément aux recommandations citées tout à l'heure.

À droite, vous avez le détail des études dont je vais vous parler. Pour rappel, sur la colonne de gauche, Aymeric en a parlé, c'est l'évaluation de Cosentyx en 2016 par la Commission de la Transparence qui avait eu dans la même indication de la spondylarthrite ankylosante en cas de réponse inadéquate aux AINS un SMR important, une ASMR V par rapport aux anti-TNF et pas d'ISP et une place de la stratégie en 2^e intention après échec des anti-TNF.

La demande d'inscription repose sur les résultats de deux études Coast-V et Coast-W. C'est deux études de phase 3 randomisées, contrôlées versus placebo en double aveugle chez 341 et 316 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active, en échec ou intolérants aux AINS. Dans l'étude Coast-V, il y avait un bras adalimumab, sans comparaison par rapport à ixékizumab. Dans Coast-W, les patients étaient en échec à au moins un traitement biologique, à un antiTNF alpha.

Le critère de jugement principal de l'étude est la proportion de patients naïfs d'anti-TNF répondeurs ASAS 40 à la semaine 16. Ce pourcentage a été supérieur dans les groupes ixékizumab par rapport à placebo, 48,1 % versus 18,4 % dans l'étude Coast-V, une différence de 27,9 % et dans l'étude Coast-W, 25,4 % versus 12,5 %, une différence de 12,9 %. Ce sont des différences statistiquement significatives.

La supériorité de l'ixékizumab à la dose validée par l'AMM est démontrée sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés. Cela incluait différents scores d'atteinte fonctionnelle d'activité de la maladie et la qualité de vie.

Sur la tolérance, les proportions d'événements indésirables et événements indésirables graves sont comparables entre les groupes dans l'étude Coast-V. Dans Coast-W, il y a une fréquence plus élevée d'événements indésirables par rapport au placebo et d'événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement. Nous notons des infections, des rhinopharyngites, des infections respiratoires hautes, des réactions au site d'injection et des céphalées. Il n'y a pas de décès dans cette étude.

Encore une fois, c'est un même design d'étude, bien qu'il y en ait une en échec à un anti-TNF.

(Conversations croisées)

M. Le D^r BINARD.- Dans la spondylarthrite ankylosante, les résultats de l'étude Taltz sont convaincants avec un bras adalimumab. Ils pourraient aller au bout et se comparer statistiquement, ce qu'ils n'ont pas fait. Mais nous avons des résultats cohérents, une différence versus placebo sur le critère principal et le critère secondaire. Ils ont fait une deuxième étude en échec des anti-TNF. Elle est bien conduite et montre une amplitude d'effet un peu moindre, mais ce n'est pas étonnant, puisque c'est une population plus particulière et sévère, positive également.

J'ai plutôt un SMR important et une ASMR V. Ils ne me posent pas de problèmes particulier.

Je reviens sur une question de Bernard avant, puisque j'ai peut-être mal répondu. Sur le risque cardiovasculaire global de la spondylarthrite, je pensais qu'il parlait de l'étude. C'est moins bien documenté dans la spondylarthrite que dans les autres traumatismes inflammatoires, mais il est un peu augmenté, en partie par la prise d'anti-inflammatoires chroniques et le niveau d'inflammation chronique.

M. LE PRÉSIDENT.- Françoise se pose des questions sur les échelles d'évaluation, mais je pense que c'est ASAS dans les deux cas.

M. Le D^r BINARD.- C'est du ASAS 40.

M^{me} le D^r DEGOS.- Dans les deux cas. Ce n'est pas écrit.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour Cosentyx en 2016, c'était l'ASAS 20, donc une augmentation de 20 % sur trois domaines parmi les quatre. Là, c'est ASAS 40 comme pour Cosentyx et Taltz dans la spondylarthrite dite non radiographique. C'est cliniquement pertinent.

M^{me} le D^r DEGOS.- Cela veut-il dire quelque chose ? Cela a-t-il une pertinence, la différence entre 20 et 40 ? C'est plus stringent avec 40 ?

M. Le D^r BINARD.- C'est sûr. Tu gagnes 20 % de plus sur l'amplitude du gain ressenti.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est bien fait, Taltz.

M. Le D^r BINARD.- Le critère ASAS, c'est le VA global, le VA douleur, l'inflammation qui est la moyenne de deux questions du **baseline (1.55.51)** sur la durée et l'intensité du dérouillage matinal et une partie de la fonction évaluée. 40 %, cela veut dire 40 % d'amélioration sur trois domaines sans dégradation d'un domaine.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est un protocole bien mené.

M. Le D^r BINARD.- Avoir une étude spécifique après échec des anti-TNF, une étude chez les naïfs, des résultats convaincants sur le critère principal et les critères secondaires, dont la qualité de vie, je n'ai pas de critique particulière à faire sur cela.

M. le D^r KOUZAN.- J'avais une question sur la taille d'effet, elle est peut-être partiellement répondue. Si je comprends bien le rapport, c'est 12,9 %, l'amélioration chez les gens qui sont un échec de DMARD. Comme la barre est plus élevée, a-t-on une idée de comment cela se compare en ce qui concerne les ASAS 20 avec Cosentyx ?

M. Le D^r BINARD.- Je ne comprends pas ta question.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il essaie de faire de l'indirect.

M. le D^r KOUZAN.- Chez les patients en échec, le taux d'amélioration, c'est 12,9 % par rapport au placebo sur l'ASAS 40.

M. Le D^r BINARD.- Nous avons l'ASAS 20 aussi dans la population, mais je ne me souviens plus. Pour Cosentyx, elle mélangeait les deux populations. Je ne me souviens plus des résultats.

M. le D^r KOUZAN.- Mais la quantité d'effet des deux est-elle identique ?

M. Le D^r BINARD.- Oui, sur la population en échec d'anti-TNF, cela ne me choque pas du tout.

M. le P^r GUILLOT.- Ce dossier est intéressant car il est mieux ficelé. Nous avons l'étude W qui prend des patients en échec d'anti-TNF. Cela a-t-il des implications dans nos choix, nos votes et nos recommandations de le positionner après anti-TNF ou pas ? C'est vraiment une question naïve. J'aimerais ton avis, Aymeric. L'autre étude l'avait. Il n'y avait pas ce problème. Dans la mesure où il y a une étude avec patients en échec d'anti-TNF, faut-il réserver le produit ?

M. Le D^r BINARD.- Dans l'autre, Cosentyx, il y avait près de 40 % des patients en échec des anti-TNF. Ils n'ont pas fait une étude séparée, mais il y avait une bonne proportion d'échecs.

M. le P^r GUILLOT.- Il est compliqué de savoir comment cela marche.

M. Le D^r BINARD.- Quand je dis que, pour les deux, dans la strate, c'est plutôt après échec d'un anti-TNF, c'est plus une question de bon sens clinique sur le recueil, un recul suffisant sur des molécules, plus que des données brutes.

M. le P^r GUILLOT.- Nous l'indiquons dans la stratégie, mais pas plus.

M. Le D^r BINARD.- C'est cela.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela pourrait être paradoxal d'avoir un médicament avec plus de données et que l'on positionne après échec des anti-TNF, parce qu'il génère plus de données là nous n'aurions pas fait cela pour un autre médicament similaire avec moins de données et nous aurions dit dans le SMR qu'il était face aux anti-TNF ou après. Il y a peut-être un effet paradoxal.

M. le Pr GUILLOT.- Je suis d'accord. Je voulais qu'Aymeric le précise. Ils font mieux et sont pénalisés.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous sommes d'accord, du coup.

M. Le Dr BINARD.- Il y a encore plus de raisons de le choisir en échec d'anti-TNF, mais il marche en première ligne aussi. Il faut garder le conseil de l'utilisation préférentielle des anti-TNF, sans blocage. C'est une question de stratégie et de thérapeutique, plus qu'un blocage formel.

M. LE PRÉSIDENT.- OK. Nous votons. Pas de demande d'ISP, SMR, ASMR.

M. Le Dr BINARD.- Nous avons limité dans la stratégie.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Tout à fait. Nous votons dans l'AMM et dans la stratégie, nous précisons les choses. Nous pourrions mentionner que nous avons des données après échec des anti-TNF uniquement pour celui-ci, contrairement à l'autre.

M. Le Dr BINARD.- Nous ne pouvons pas dire « uniquement », mais « plus propres ».

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Tout à fait. Nous votons Taltz dans l'indication radiographique.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : 18 voix

ASMR V : 18 voix