



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 novembre 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. ILARIS (maladie de Still) – Extension d’indication

██████████, pour la HAS.- Vous examinez maintenant la demande d’inscription sécurité sociale et collectivités de la spécialité ILARIS, à base de canakinumab, dans l’extension d’indication obtenue en août 2016 dans le traitement de la maladie de Still de l’adulte chez des patients qui ont eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens et par corticoïdes systémiques.

Depuis août 2016, le laboratoire n’avait jamais demandé le remboursement dans cette indication. Selon les informations fournies, il attendait les résultats définitifs de l’étude CONSIDER en cours au moment de l’AMM. Il sollicite désormais le remboursement dans cette indication dans la maladie de Still de l’adulte, mais dans une indication plus restreinte que l’AMM, à savoir chez les patients qui ont également une réponse inadéquate, un échappement ou une intolérance à l’anakinra (KINERET).

Le canakinumab est un anticorps monoclonal humain qui cible l’interleukine-1 bêta et s’administre par voie sous-cutanée toutes les quatre semaines. Il est disponible et a été évalué par la CT dans plusieurs indications, notamment les maladies inflammatoires et les fièvres périodiques, notamment dans l’arthrite juvénile idiopathique systémique, qui est la maladie de Still de l’enfant, pour laquelle la CT lui a octroyé un SMR important et un ASMR III.

Aymeric détaillera la pathologie et de la stratégie thérapeutique.

Pour la bonne compréhension de ce qui va suivre, il existe un PNDS élaboré par les centres de référence en 2017. Selon celui-ci, il convient de débiter un traitement symptomatique dès l’apparition des symptômes par AINS et corticoïdes systémiques. En cas d’échec ou de réponse partielle aux AINS et corticoïdes, le traitement de deuxième ligne, qui doit être discuté en RCP, doit être une biothérapie et préférentiellement un anti-IL1.

Il y en a deux qui existent, cités par le PNDS, le canakinumab et l’anakinra, KINERET, qui a eu une AMM dans la MS après ILARIS, mais qui a été évalué avant, en mars 2019. Vous lui avez octroyé un SMR important et une ASMR V dans l’indication.

Les données disponibles reposent principalement sur les résultats de l’étude CONSIDER, étude de phase II randomisée comparative versus placebo, menée en Allemagne. Les résultats n’étaient pas disponibles pour l’octroi de l’AMM. Elle a été menée dans 14 centres en Allemagne chez des patients adultes ayant une maladie de Still avec une atteinte articulaire active malgré un traitement symptomatique par AINS et corticoïdes.

36 patients ont été inclus dans l’étude, ce qui est moins que ce qui était prévu au protocole. 68 patients étaient prévus au protocole, mais il y a eu des difficultés de recrutement et un arrêt prématuré de l’étude en raison de l’octroi de l’AMM et donc de la disponibilité de la spécialité.

Les patients étaient en majorité des femmes, d'âge moyen 41 ans, qui avaient pour 70 % déjà reçu déjà de l'anakinra. À la date de l'analyse principale, la proportion de patients avec une réduction cliniquement significative de l'activité de la maladie, critère de jugement principal, c'est-à-dire une réduction du score DAS28 supérieur à 1,2 point, était de 12 patients sur 19 dans le groupe canakinumab et 7 patients sur 17 dans le groupe placebo, ce qui n'était pas significatif. Il n'y avait pas de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests. Les critères de jugement secondaire sont donc exploratoires.

Je finis par dire que le laboratoire a déposé les résultats d'une analyse combinée des études qui ont évalué le canakinumab chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique. Cette analyse combinée a été faite par tranche d'âge chez les enfants de 2 à 11 ans, les adolescents de 12 à 15 ans et les jeunes adultes de 16 à 19 ans. Cette analyse post-hoc exploratoire suggère qu'il y a une efficacité similaire entre les tranches d'âge. Le laboratoire fait l'hypothèse qu'on peut extrapoler les résultats aux patients atteints de MSA, car le diagnostic commence à 16 ans et il y a un continuum clinique entre la MSA et l'arthrite juvénile idiopathique systémique, maladie de Still de l'enfant.

Le laboratoire a déposé des résultats d'études observationnelles et d'études de cas qui n'ont pas été pris en compte et ne sont pas détaillés dans le document préparatoire du fait du faible niveau de preuve.

Le laboratoire revendique un SMR important chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AIM et par corticoïdes systémiques et ayant présenté une réponse inadéquate, un échappement ou une intolérance à l'anakinra.

Il demande une ASMR V et une place dans la stratégie thérapeutique en troisième intention après anakinra.

Il n'y a pas eu de contribution d'association de patients.

M. LE PRÉSIDENT. - Il y a le problème de la position de la stratégie derrière l'anakinra qui est d'une logique moyenne. Aymeric, nous te laissons la parole.

M. Le Dr BINARD. - C'est un dossier difficile. Il y a une petite distorsion entre les données disponibles et analysées et la place dans la stratégie établie dans les recommandations internationales et le PNDS, qui est très clair pour les anti-IL1, anakinra et canakinumab.

L'anakinra était le premier anti-IL1. Il a été développé pour la polyarthrite rhumatoïde avec une efficacité modérée. Il a très vite été abandonné. C'était la première alternative aux anti-TNF et il a été très vite abandonné dans la polyarthrite rhumatoïde avec les autres biothérapies du fait de l'efficacité modérée. Mais il a été utilisé régulièrement dans la maladie de Still depuis son arrivée avec des observations multiples de séries de cas ou cas observationnels qui avaient montré une efficacité jugée spectaculaire. Ainsi, progressivement, les anti-IL1 ont pris la place centrale dans la maladie de Still avec surtout une atteinte systémique et notamment de la fièvre.

Globalement, il est admis que la maladie de Still de l'adulte est un continuum de la maladie de Still de l'enfant avec parfois des formes juvéniles qui évoluent encore à l'âge adulte et parfois quelques formes de novo à l'âge adulte.

Certains auteurs, mais c'est plus controversé, considèrent que c'est forcément une maladie de Still de l'enfant réactivée et un peu passée paucisymptomatique dans sa forme pédiatrique. C'est une maladie compliquée dans sa présentation clinique, peu spécifique. Cela s'associe une fièvre souvent assez marquée, une éruption cutanée, des douleurs articulaires et une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles assez élevés. Avant de porter le diagnostic de maladie de Still, on fait toute une série d'examen raisonnables pour éliminer atteinte infectieuse, vascularite, maladie systémique dysimmunitaire, cancer ou d'autres pathologies. Il s'agit toujours de savoir quelles sont les explorations raisonnables.

Le traitement, c'est initialement les corticoïdes. Chez les gens qui ne répondent pas suffisamment, en cas de formes sévères d'emblée ou chez les gens corticodépendants pour lesquels on n'arrive pas à baisser pas les corticoïdes, c'est les biothérapies : les IL1, anakinra en particulier dans les formes sévères où on débute une biothérapie d'emblée du fait d'une demi-vie assez courte. Pour les formes corticodépendantes, cela peut être les IL1 ou le tocilizumab, IL6, qui est plus en cas de présentation articulaire prédominante tandis que les IL1, c'est quand il y a une présentation systémique prédominante.

Le canakinumab est le premier à avoir eu l'AMM même s'il est évalué après anakinra. Il avait eu aussi le premier l'AMM dans la forme juvénile avec un SMR important et un ASMR III. Il a obtenu rapidement l'AMM chez l'adulte en réexploitant les données pédiatriques. Dans les études, ils avaient inclus des maladies de Still jusqu'à 20 ans avec une majorité pour les formes de 16 à 20 ans, formes avec une rechute de maladie de Still juvénile. Sur cette base, l'EMA a donné l'AMM. C'était à la fois ces études positives randomisées chez l'enfant avec une petite population adulte et avec en support une analyse post-hoc qui vaut ce qu'elle vaut entre trois groupes de patients, trois groupes de classe d'âge, qui semblait suggérer que la réponse au traitement était identique dans les trois classes d'âge retenues, notamment la forme adulte.

En même temps, il y avait une étude institutionnelle allemande qui avait débuté en 2015 ou 2016, spécifique chez l'adulte, l'étude CONSIDER, pour laquelle était prévu d'inclure un plus grand nombre de patients. Comme l'AMM a été rapidement obtenue et que l'usage s'est fait facilement, notamment en Allemagne, cette étude n'a pas pu inclure le nombre de patients souhaités. Il y a eu quelques problèmes dans l'étude puisqu'il y a deux patients du groupe placebo qui avaient eu du canakinumab. Il y a eu quelques problèmes méthodologiques, faisant qu'elle est globalement négative sur un plan statistique sur le critère principal avec des résultats numériques en faveur d'une meilleure réponse et moins grande activité du canakinumab dans le groupe traitement que dans le groupe placebo.

Si nous comparons par rapport aux données que nous avons de l'anakinra, évalué il y a un an, les données sont assez similaires et d'aussi faible niveau de preuve chez l'adulte. Pour l'anakinra,

nous avons une étude randomisée contre DMARD, mais négative, et comme pour le canakinumab, des études observationnelles.

Comme je le disais en conclusion du rapport, c'est un peu un cas particulier. Pour l'anakinra et le canakinumab, nous avons plutôt des données plus robustes chez l'enfant et moins robustes chez l'adulte. L'indication se base sur les études observationnelles multipliées et les séries de cas dans la littérature, la place donnée aux experts et aux recommandations internationales sur les anti-IL1. Cela reste une maladie sévère, qui peut parfois engager le pronostic vital avec des complications comme le syndrome d'activation macrophagique quand c'est mal contrôlé. Cela engage aussi le pronostic fonctionnel des articulations avec parfois des destructions articulaires très sévères dans les formes articulaires.

Globalement, si nous regardons les données chez l'adulte prises isolément, c'est un SMR insuffisant. Nous n'avons pas de données fiables. Nous avons évalué anakinra il y a un an dans le même temps que les études pédiatriques. Nous avons considéré que chez l'adulte, cela méritait un SMR important et un ASMR de niveau V considérant que c'était l'évolution de la même pathologie, avec peu de différence. Cela touche l'adulte jeune avant 30 ans. Cela reste une maladie assez rare. Nous avons 150 cas par an en France et tous ne relèvent pas d'une biothérapie.

Sur le niveau de preuve, entre anakinra et canakinumab, il n'y a pas de niveau de preuve différent chez l'adulte et chez l'enfant. C'est à peu près le même niveau de preuve.

Concernant la limitation que propose le laboratoire, spontanément, j'ai été surpris de cette limitation pas très intuitive pour moi. Elle apparaît pas dans le PNDS. Il y a une petite différence dans l'AMM de l'anakinra et du canakinumab : l'anakinra peut être utilisée dans les formes très sévères en première intention du fait d'une demi-vie plus courte. L'anakinra est une injection par jour. Le canakinumab, c'est une injection par mois. Dans les formes sévères, un peu instables, il peut y avoir des incertitudes diagnostiques et de réponse, l'anakinra a plus une place, mais qui est incluse dans l'AMM, ce qui n'est pas le cas du canakinumab. Le PNDS fait peu de différences entre les deux anti-IL1. Nous n'avons pas de données très fortes pour dire qu'il faut absolument le mettre après l'anakinra. Personnellement, si nous regardons les données observationnelles, même s'ils ont été les premiers à avoir l'AMM, le canakinumab est arrivé de façon plus récente à disposition, donc si nous regardons les données observationnelles, il y en a plus en échec d'une biothérapie que l'anakinra, souvent utilisé en première ligne.

Je ne trouve pas que c'est suffisant pour le « limiter » administrativement, s'il a un SMR suffisant, à la troisième ligne. Cela reste une maladie bien bordée par le PNDS avec des centres de référence bien identifiés. S'il y avait SMR insuffisant, je suis pour ne pas limiter le champ de l'AMM, mais garder après l'avis d'un centre de référence, en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Il n'y a pas d'élément dans la littérature pour hiérarchiser les anti-IL1 et de hiérarchiser les anti-IL1 et le tocilizumab de façon méthodologiquement satisfaisante. Nous avons jugé que le canakinumab était un comparateur cliniquement pertinent par rapport à l'anakinra. Sur le plan des données brutes, je n'ai pas d'argument pour ne pas aligner la valorisation sur le même niveau

que l'anakinra, même s'il est vrai que cela paraît plus difficile quand on n'analyse pas le dossier dans son ensemble avec la forme pédiatrique comme cela avait été le cas pour l'anakinra et que l'on ne regarde que les données adultes.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour ta présentation claire et didactique. Au bureau, nous avons fait une analyse différente au niveau du SMR. Nous allions proposer un SMR important pour deux raisons : d'une part, l'alignement avec le KINERET qui a un SMR important, et d'autre part, les données en vie réelle compte tenu de la légèreté des autres arguments méthodologiques qu'on pourrait utiliser par le SMR.

M. Le D^r BINARD.- Je n'ai pas dû me faire bien comprendre. J'étais pour l'alignement.

M. LE PRÉSIDENT.- OK, mais tu as discuté à la fin d'un SMR insuffisant.

M. le P^r CLANET.- Non, il a dit suffisant.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est moi qui a mal compris. Tu es d'accord pour l'alignement.

M. Le D^r BINARD.- Je le soutiens dans mon rapport, je me suis peut-être mal fait comprendre à l'oral. Je ne vois pas quels arguments nous permettraient de ne pas l'aligner, sauf si nous disions que nous nous sommes complètement trompés il y a un an.

M. LE PRÉSIDENT.- Non, nous avons des données de vie réelle, pas de qualité exceptionnelle, mais nous les avons quand même. D'autre part, que penses-tu de l'histoire de stratification qui paraît un peu bizarre ? La demande du laboratoire, puisqu'ils l'ont exprimé, c'est une troisième intention après AINS/corticoïdes et anakinra. Nous avons bloqué. Je ne vois pas la logique intellectuelle derrière cela.

M. Le D^r BINARD.- Il n'y a pas de logique clinique pure. Ce n'est pas dans le PNDS où il n'y a pas de hiérarchie particulière entre les deux anti-IL1. Pour des patients, l'avantage du canakinumab, c'est l'injection mensuelle versus une injection quotidienne d'anakinra. Avec anakinra, ce sont des injections qui peuvent être mal supportées, notamment nécessiter l'usage de dermocorticoïdes localement. C'est une maladie suffisamment pléomorphe et à évaluer au cas par cas pour ne pas limiter administrativement en échec des anti-IL1. Je ne vois pas de raison soutenue par des données scientifiques fortes et des recommandations faisant envisager une troisième ligne.

Nous savons que, globalement, en cas d'échec d'un anti-IL1, dans la littérature, nous avons montré qu'un deuxième anti-IL1 marchait dans certains cas. Globalement, on considère qu'un échec primaire à un anti-IL1 dans la maladie de Still porte plutôt à essayer une autre cible, le tocilizumab, anti-IL6, hors AMM. En cas d'échappement, de la même manière que pour les anti-TNF, un échappement à un anti-IL1 ne préjuge pas d'une non-réponse ou une moindre réponse à un anti-IL1.

Le seul argument qui pousserait à cela, ce sont les données observationnelles plus nombreuses en échec d'une biothérapie dans le canakinumab, puisqu'il avait été plus utilisé en séries de cas du fait d'une arrivée plus récente par rapport à l'anakinra qui avait une AMM ancienne dans la polyarthrite rhumatoïde et utilisé dans la maladie de Still.

M. LE PRÉSIDENT.- La demande du laboratoire n'est pas pertinente.

M. Le D^r BINARD.- Non, je laisserais après avis d'une RCP dans l'entière responsabilité du laboratoire.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela n'écarte pas une troisième ligne, mais on ne le présente pas comme une troisième ligne.

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

M. LE PRÉSIDENT.- La proposition, c'est : SMR important, ASMR V et stratification en deuxième intention. Je propose de voter là-dessus.

M. le P^r GUILLOT.- Il y a peut-être des commentaires.

M. LE PRÉSIDENT.- Absolument. Nous avons des questions.

M. le P^r GUILLOT.- J'ai quelques points.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a Hugues.

M. le D^r BLONDON.- Plus de questions. Aymeric a répondu.

M. le P^r GUILLOT.- C'est aussi un peu bizarre. Comme on l'a rappelé récemment, avec une étude de non-infériorité qui n'a pas de résultat, c'est difficile de prendre le produit. En plus, c'est contre placebo. C'est dur. Je partage l'avis d'Aymeric, il y a la pratique, l'expérience d'un autre anti-IL1, le fait que c'est une maladie rare au diagnostic difficile. Nous n'allons pas obligatoirement respecter la doctrine. Ce sera une fois de plus. Ce n'est sans doute pas très gênant.

Le passage après de l'anakinra, je trouve que c'est dur pour les malades. Passer d'une injection par jour à une injection par mois, en termes de qualité de vie, c'est nettement supérieur. Une vision manichéenne de la demande du laboratoire, c'est pour ne pas toucher son prix. Même si on n'en parle pas ici, je rappelle que le prix est au moins deux fois plus élevé pour ce produit que pour KINERET avec des résultats cliniques à peu près identiques. Je l'interprète comme cela. Il ne faut pas entrer là-dedans. Il n'y a pas de justification à restreindre ce produit après l'anakinra.

M. Le D^r BINARD.- Il est utilisé à demi-dose. Cela fait 50 % de réduction.

M. le P^r GUILLOT.- Très bien.

M. Le P^r MERCIER.- Quel talent de négociateur !

M. LE PRÉSIDENT.- Pas d'autres questions ou commentaires ?

[REDACTED], pour la HAS.- J'ai une question à Aymeric sur la dose. Convendrait-il de marquer quelque chose dans l'avis ? Je pense potentiellement à préconiser qu'il doit être utilisé selon la dose mentionnée dans le PNDS.

M. Le D^r BINARD.- Il faut reprendre le PNDS et caler en disant que le PNDS préconise de débiter à une dose de 150 mg et de n'augmenter à la dose maximale qu'en cas de réponse insuffisante.

M. le P^r CLANET.- Si nous prenons le médicament en disant que, sur le plan observationnel, il y a des éléments, on ne peut pas dire dans le dossier qu'on ne développe pas les données observationnelles. Ce serait gênant. Il faudra faire attention et parler des données observationnelles.

M. Le D^r BINARD.- Tu as raison. Nous pouvons ajouter un paragraphe disant qu'il y a des données observationnelles publiées, des séries de cas en faveur d'une efficacité sans aller plus loin.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela marche. Nous passons au vote.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent voter. Pouvez-vous rappeler le périmètre de vote ?

M. Le D^r BINARD.- L'AMM.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : 16 voix

SMR modéré : 1 voix

ASMR V : 17 voix

SMR important et ASMR de niveau V.

M. LE PRÉSIDENT.- Je propose une adoption sur table. Peut-être qu'avant Mathilde peut reprendre les principaux points.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous complétez si je ne suis pas exhaustive. Les points qui valident le rapport efficacité/effet indésirable important et la place dans la stratégie dans le SMR important, c'est la rareté de la maladie et ses particularités, les données chez l'enfant, l'usage bien établi chez l'adulte, les recommandations du PNDS et les données observationnelles ajoutées dans l'avis, montrant l'intérêt de la molécule.

J'avais noté également sa commodité d'emploi, son intérêt avec son administration en usage mensuel par rapport à l'anakinra, avec un positionnement après échec des AINS/corticoïdes au même titre que l'anakinra.

Je ne sais pas si j'ai été suffisamment précise, Aymeric et [REDACTED] ?

M. Le D^r BINARD.- Si, et il faudra ajouter après RCP.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Exact. C'est dans le cadre d'une prescription par les centres de référence ou de compétence ou après avis...

M. LE PRÉSIDENT.- Et les filières ! Je ne sais pas si cela s'applique, mais c'est le cas.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- OK, donc dans la filière maladie rare, après avis d'une RCP. La justification, puisqu'il faut le justifier, c'est : compte tenu de la spécificité de la maladie et des données cliniques limitées. C'est cela ?

M. Le D^r BINARD.- Oui.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- [REDACTED], c'est bon pour toi ?

[REDACTED], pour la HAS.- Oui, c'est bon.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dans ce cas, Pierre, demandez s'il y a une opposition à l'adoption sur table.

M. LE PRÉSIDENT.- J'allais le faire. Quelqu'un s'y oppose ?

(Réponse négative)

Nous avançons comme cela.