



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 2 décembre 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. COSENTYX – Extension d’indication et inscription

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n’y a pas de dépôt.

Le Chef de projet.- Il s’agit de la demande d’inscription de la spécialité COSENTYX 150 milligrammes dans le psoriasis en plaques modéré à sévère chez les enfants et adolescents à partir de 6 ans candidats à un traitement systémique.

Il y a en fait deux dossiers en un. Il s’agit de l’extension de l’indication pour les présentations en seringue préremplie et stylo prérempli et d’une première inscription pour la présentation en poudre pour solution injectable.

Pour rappel, chez l’adulte la commission avait considéré, lors de son avis de 5 octobre 2016, que le SMR des spécialités COSENTYX 150 milligrammes était important, uniquement chez les patients ayant un psoriasis en plaques chroniques sévère, défini par :

- un échec, c’est-à-dire une réponse insuffisante, une contre-indication ou une intolérance à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie ;
- une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Elle a par ailleurs considéré que l’ASMR de COSENTYX 150 milligrammes était mineur par rapport à STELARA dans ce même périmètre.

Un SMR important dans le même périmètre d’indication a été retenu pour les autres médicaments biologiques disponibles chez l’adulte et également chez l’enfant, à partir de 6 ans pour ENBREL et STELARA et à partir de 4 ans pour HUMIRA.

Dans ce dossier, le sécukinumab a été évalué chez l’enfant atteint de psoriasis en plaques dans deux études cliniques d’efficacité de phase III, comparatives, randomisées, multicentriques, en groupes parallèles.

Il y avait l’étude A2310 versus placebo, qui était donc l’analyse principale en double aveugle, et versus étanercept, qui était l’analyse secondaire exploratoire de cette étude avec l’évaluateur masqué uniquement. Cette étude a été réalisée chez des enfants à partir de 6 ans et chez des adolescents ayant un psoriasis en plaques sévère.

Ensuite, il y avait l’étude A2311, qui était une étude ouverte versus un placebo historique, réalisée chez des enfants à partir de 6 ans et chez des adolescents ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère. Dans les deux études, les patients traités par sécukinumab ont été randomisés en deux groupes de dose, faible dose et forte dose.

Dans chacun de ces groupes, la dose était déterminée en fonction du poids. Les doses allaient donc de 75 milligrammes à 150 milligrammes dans le groupe faible dose et de 75 milligrammes à 300 milligrammes dans le groupe forte dose. Les trois doses de 75, 150 et 300 milligrammes ont été validées par l’AMM.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important dans l'AMM, une ASMR V dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

Il y a notamment une problématique autour du périmètre de remboursement, car un effet COSENTYX a obtenu une AMM chez les patients ayant une forme modérée à sévère candidats à un traitement systémique, laissant la possibilité de l'utiliser en traitement systémique de première intention après échec des traitements topiques. Cette population correspond à celle des études cliniques et environ 50 % des patients étaient naïfs de traitement systémique.

Le laboratoire reconnaît cependant une place, selon la stratégie thérapeutique actuellement validée, en échec des traitements systémiques conventionnels, mais demande quand même un SMR important dans la totalité de l'indication de l'AMM.

Le Docteur Bernard GUILLOT est le référent sur ce dossier.

M. le P^r GUILLOT.- Oui. C'est la quatrième biothérapie que nous voyons en indication chez l'enfant, comme cela a été précisé. Nous connaissons bien le COSENTYX, d'une part dans ses indications dermatologiques mais aussi dans ses indications rhumatologiques.

Je vais vous détailler un petit peu les études et les problèmes qui se posent. L'étude intéressante est l'A2310. L'étude A2311 est une étude non vraiment comparative, qui n'apporte donc pas énormément de choses.

L'A2310 est une étude contre placebo, et c'est là qu'est l'objectif principal, à savoir de montrer la supériorité là-dessus. Il y a également un bras ENBREL, mais le design de l'étude ne permet pas d'obtenir vraiment des notions de comparaison et donc de hiérarchisation de l'un par rapport à l'autre.

Les patients de cette étude sont des patients qui ont un psoriasis sévère. Ils ont eu un objectif principal d'étude le PASI 75 et de PGA à 0 ou 1, qui est le critère de jugement principal que l'on retrouve à peu près dans toutes les études. Il y a maintenant des PASI 90 qui sont proposées en critère de jugement principal, mais c'est relativement modeste.

Qu'avons-nous sur l'analyse des données ? La randomisation est équilibrée. Les patients sont représentatifs de la population générale. Lorsque l'on regarde le PASI 75, à la douzième semaine il est obtenu chez 80 % des patients sous COSENTYX versus 15 % des patients sous placebo, donc c'est quand même très hautement significatif, et ce quelle que soit la dose utilisée. Dans le PGA 0 ou 1 c'est pareil, on obtient 70 % de réponse versus 6,3 % sous placebo, donc il n'y a pas vraiment « photo ».

Lorsque l'on regarde les objectifs secondaires, le PASI 90 est à 71 % dans le bras traité versus 2,5 % sous placebo. Très clairement, nous avons une démonstration de l'efficacité du produit chez l'enfant.

Je voudrais souligner quand même que contrairement aux autres dossiers, nous ne travaillons pas sur des équivalences de pharmacocinétique mais bien sur des études cliniques concernant la population d'intérêt et je crois que c'est à souligner.

Concernant ENBREL, nous avons des chiffres mais nous ne pouvons pas les comparer compte tenu de la méthodologie utilisée. Les chiffres sont facialement meilleurs sous COSENTYX que sous ENREL. Ce n'est pas vraiment une surprise, mais nous ne pouvons pas en tirer de conclusion hiérarchique.

L'étude A2311 est moins intéressante, encore une fois, parce que c'est de l'ouvert et que l'on part avec une série historique, donc cela n'a pas vraiment d'intérêt et de toute façon cela va dans le même sens.

Bien sûr, en pédiatrie nous avons toujours le problème de la tolérance. Le pourcentage d'effets indésirables était comparable dans les groupes et de l'ordre de 80 %, que ce soit placebo ou COSENTYX. Ceux qui étaient liés au COSENTYX sont ceux habituellement décrits avec ce type d'anti-interleukine 17, notamment des neutropénies et des syndromes d'hypersensibilité. Parmi les effets secondaires graves, on a noté 4 cas dans la première étude avec une arthrite réactionnelle, une bronchite, une dépression et des idées suicidaires dans le groupe faible dose et une adénopathie dans le groupe forte dose, attribuées au COSENTYX. Il n'a pas été décrit, en cours d'étude, d'apparition ou d'exacerbation de maladies inflammatoires du tube digestif alors qu'il y en a eu une dans l'étude A2311, mais cela reste extrêmement limité en termes de fréquence.

Globalement, nous pouvons dire :

- que les études cliniques pédiatriques ont montré la supériorité du COSENTYX par rapport au placebo dans la population pédiatrique au-delà de 6 ans ;
- que la population des patients présentait une forme essentiellement sévère mais aussi modérée à sévère ;
- que l'AMM concerne les formes modérées à sévères et pas seulement, comme c'est le cas du périmètre de remboursement que nous avons accepté jusqu'à présent, les formes sévères.

Je ne sais pas s'il faut entrer dans cette discussion aujourd'hui, parce que nous serons amenés à revoir l'ensemble des biothérapies du psoriasis au mois de janvier compte tenu des études observationnelles qui ont été déposées à la commission, et notre chef de projet me contredira si je me trompe. Faut-il déroger dès maintenant à la règle que nous nous étions fixée initialement sur les biothérapies ? Je n'en suis pas certain.

Le laboratoire n'est pas spécialement gourmand. Il demande un SMR important et une CSMR V, donc il me paraît tout à fait logique de respecter cela.

Je fais un petit focus, mais qui devrait être réglé. Vous avez vu que la dose pour les patients de moins de 50 kilogrammes était de 75 milligrammes. Aujourd'hui, pour ce qui est des stylos préremplis et des seringues préremplies, nous n'avons que 150 ou 300 milligrammes. Après, c'est une poudre pour refabriquer une solution injectable qui permet d'arriver à 75 milligrammes. Je pense que c'est moins pratique et la formulation de seringues préremplies ou de stylos préremplis à 75 milligrammes va avoir ou devrait avoir l'AMM très prochainement, donc cela règlera ce problème mais ce sera bienvenu, parce que cela peut

éviter des erreurs dans l'utilisation du produit, avec cette poudre qui ne paraît pas être le système optimal.

Moi, je garderais la revendication du laboratoire dans la quantité de valorisation et je resterais, comme dans les autres biothérapies de psoriasis, sur les formes sévères de patients nécessitant un traitement systémique après échec. Enfin, je propose que nous reportions la modification de ce périmètre de remboursement après que nous ayons discuté l'ensemble des données d'études observationnelles PSOTBIOTEQ, qui je pense nous permettront de remettre cela à plat et peut-être de rediscuter, si vous en êtes d'accord, le périmètre du remboursement à ce moment-là, mais pas aujourd'hui. Voilà mon point de vue.

M. Le Président.- Merci beaucoup. Personnellement, je te rejoins dans ton analyse. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? J'ai une question un peu technique vis-à-vis de Mathilde. L'histoire du dosage, ce n'est pas tellement notre rôle, mais c'est quand même important de le mentionner. De quelle façon pouvons-nous le mentionner ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je réfléchis. Vous pouvez le mettre dans les recommandations. C'est un point que vous pouvez souligner, puisque vous mettez un peu ce que vous voulez dans les recommandations, et dans la stratégie, pourquoi pas. Sarah, peut-être que tu peux m'aider ? Tu connais mieux le sujet que moi.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Dans le conditionnement, vous avez une rubrique dans les recommandations. Quand vous avez besoin d'une formulation plus adaptée à l'usage pédiatrique vous pouvez le dire mais c'est vrai que là, comme l'a souligné Bernard, la forme a déjà l'AMM donc nous allons l'avoir en complément de gamme. Il y a une évolution qui est déjà prévue et qui va arriver, mais quand ce n'est pas le cas, comme le dit Mathilde, on insiste dans l'avis. Cela reste dans votre rôle du bon usage du médicament pour les patients de demander cela au laboratoire. Vous avez tout à fait la possibilité de faire des recommandations pour que des formes plus adaptées soient mises à disposition. On écrit cela dans plusieurs rubriques de l'avis, en fait.

M. Le Président.- D'accord. À juste titre, on nous signale qu'il y a une contribution de patients. Je suis désolé. Je ne sais pas qui la donne.

M. le Dr THURRY.- Ce sera moi. C'est une contribution de France Psoriasis, qui est une association d'utilité publique, mais non agréée par le ministère de la Santé, qui a à près 8000 abonnés à sa newsletter. Ils ont réuni des témoignages de parents d'enfants, notamment.

Je passe sur le fardeau de la maladie. Il a déjà été présenté et vous le connaissez bien. Ils insistent, chez l'enfant, sur le retentissement psychologique, le risque de déscolarisation, de désocialisation précoce et le risque d'installation d'un syndrome dépressif.

Chez les aidants, il y a beaucoup de problèmes. Il y a un sentiment de culpabilité, la difficulté à l'insertion et apparemment une détérioration accrue au moment de l'adolescence.

Sur les thérapies notamment chez l'enfant, ils soulignent l'offre qui est plus restreinte que chez l'adulte, avec des difficultés d'application des topiques et de la photothérapie qui seraient plus importantes que chez l'adulte, et donc une attente pour les biomédicaments puisqu'ils disent que seuls certains anti-TNF alpha sont disponibles et un seul actuellement concerne les interleukines.

Ils citent les psoriasis sévères. Il n'y a pas d'expérience rapportée sur des enfants sous COSENTYX dans cette contribution, mais dans la synthèse de la contribution ils demandent un élargissement à cette solution pour la classe thérapeutique, le COSENTYX. Ils citent le recul de 4 ans chez l'adulte. Cela augmenterait significativement les chances de parvenir à un contrôle satisfaisant de la maladie chez les jeunes enfants.

M. Le Président.- Ok, très bien. Je propose que nous passions au vote pour la proposition qui est faite par Bernard et qui est aussi celle du bureau, c'est-à-dire un SMR important, une ASMR de niveau V et une absence d'ISP.

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'est dans le périmètre restreint, donc uniquement chez les patients qui ont un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par un échec d'au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie, et une forme étendue ayant un retentissement psychosocial important. Pour couvrir le reste de l'AMM, il faudra faire un SMR miroir insuffisant dans les autres situations.

M. Le Président.- Oui.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Peut-être que nous pourrions donc voter d'un coup, le SMR et l'ASMR dans les formes les plus sévères et le SMR miroir.

M. Le Président.- Oui.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Quelqu'un demande si nous votons l'ISP.

M. le P^r GUILLOT.- Il n'est pas demandé.

M. Le Président.- Oui mais est-ce qu'on ne le vote pas quand même ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous pouvez le voter si vous le souhaitez.

M. Le Président.- Je trouve bien de se positionner chaque fois vis-à-vis de cela. On nous dit aussi qu'il faut voter l'indication miroir.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous le faisons.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons une unanimité, avec :

- 21 voix pour une absence d'ISP,
- 21 voix pour un SMR important,
- 21 voix pour une ASMR V dans les formes les plus sévères ;

- 21 voix en faveur d'un SMR insuffisant dans les autres situations cliniques.

(La commission de la transparence s'exprime à l'unanimité en faveur de l'absence d'ISP, d'un SMR important et d'une ASMR V dans le périmètre décrit et d'un SMR insuffisant dans les autres situations cliniques de l'AMM.)

M^{me} KONE, pour la HAS.- Pouvez-vous confirmer que vous êtes d'accord pour l'adoption sur table de l'avis COSENTYX ?

M. Le Président.- Merci. Nous passons à HARVONI.

(La Commission de la transparence n'exprime pas d'objection.)

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