HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 mai 2021

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.

Seul l'avis d… atoire

1. TREMFYA – Examen – Extension d'indication

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport pour ce dossier.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Le laboratoire JANSSEN-CILAG demande l'inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités de TREMFYA, le guselkumab, dans l'extension d'indication au traitement du rhumatisme psoriasique actif, seul ou en association avec le méthotrexate, chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal DMARD antérieur. Cette extension a été obtenue en novembre 2020. Dans le rhumatisme psoriasique, le guselkumab est le quatrième médicament de la classe des anti-interleukines et le premier anti-IL23.

Sur la base des études cliniques, deux schémas posologiques ont été validés par l'AMM :

- un schéma de première intention comportant un traitement d'attaque avec une injection sous-cutanée de 100 milligrammes de guselkumab à 0 et 4 semaines, puis un traitement d'entretien avec une injection toutes les 8 semaines, que l'on appellera Q8W dans les études ;

- un second schéma à privilégier lorsque le risque de lésions articulaires est important, ce schéma comportant une injection de 100 milligrammes toutes les 4 semaines, appelé Q4W dans les études.

Concernant le dossier fourni, le laboratoire a fourni trois études cliniques randomisées, en double aveugle, versus placebo, avec trois populations différentes dans chacune de ces études. Pour l'étude DISCOVER 2, il s'agissait de patients naïfs de traitement biologique, donc des patients qui nécessitaient une deuxième ligne de traitement de fond. L'étude DISCOVER 1 avait inclus des patients qui avaient reçu ou non un traitement antérieur par anti- TNFα, donc des patients en deuxième ou troisième ligne de traitement. L'étude COSMOS a inclus des patients qui étaient en échec des anti-TNFα, donc en troisième ligne de traitement de fond.

Dans les études DISCOVER 1 et 2, les deux schémas posologiques, Q4W et Q8W, ont été évalués, alors que dans l'étude COSMOS seul le schéma Q8W a été évalué. Dans les trois études, les patients pouvaient poursuivre leur traitement de fond conventionnel s'il était à dose stable depuis au moins 4 semaines, et il s'agissait le plus souvent de méthotrexate.

Le laboratoire a également fourni une méta-analyse de comparaison indirecte d'études réalisées chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, naïfs ou non de traitement biologique. Sur la base de l'ensemble de ces données, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique, donc en deuxième ligne de traitement de fond ou plus. Pour rappel, les autres anti-interleukines ont obtenu un SMR modéré. Côté expertise, nous avons le rapport d'Aymeric Binard et de Sylvie Chevret pour la partie méta-analyse. Il y a également une contribution de patients. Je laisse la parole aux experts.

Pierre Cochat, le Président.- Aymeric ?

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

Aymeric Binard, membre de la CT.- Nous avions déjà vu le guselkumab dans le psoriasis, puisqu'il avait démontré son efficacité avec de beaux résultats dans le psoriasis. Maintenant, nous le voyons dans le rhumatisme psoriasique avec un dossier globalement un cran en dessous de celui que nous avons vu précédemment, tout d'abord parce qu'il n'y a aucune donnée versus comparateur actif dans les trois études de phase 3 menées, alors que dans le psoriasis ce même produit avait réussi à faire deux études versus comparateur actif, deux autres interleukines, donc ils savent faire. C'est la principale limite.

Il y a deux études, DISCOVER 1 et DISCOVER 2, qui sont deux grosses études puisque DISCOVER 1 a inclus 381 patients et DISCOVER 2 a inclus 749 patients. Elles sont de méthodologie un peu identique. La seule différence est que dans les critères hiérarchiques, il y a l'évaluation structurale dans DISCOVER 2, et que cette population est naïve de biologique. Dans DISCOVER 1, il y avait une petite population de 30 % qui avait été exposée aux biologiques. Ils avaient été exposés, mais 37 % avaient eu un biologique et avaient arrêté en cas d'inefficacité, et pour les 62 % c'était pour une autre raison, 10 % pour des problèmes de tolérance et, j'étais assez surpris, 30 % pour des raisons financières. L'intérêt d'avoir inclus cette petite population, notamment ceux qui avaient arrêté pour des raisons financières, a peu d'intérêt clinique et n'influence pas la gravité du rhumatisme inflammatoire. Globalement, cette petite population dans l'étude DISCOVER 2 a peu d'impact.

De même, c'était en majorité en add-on, avec le méthotrexate qui était continué au cours du traitement. Le critère principal était l'ACR20, là encore, avec une différence de 22 % versus placebo dans DISCOVER 1 et dans DISCOVER 2 une différence de 32 %, avec dans le groupe traitement environ 64 % des patients qui obtenaient un critère ACR20.

Les études ont toutes deux, dans la séquence hiérarchique, montré une différence significative et cliniquement pertinente sur la variation du HAQ de façon intéressante. L'efficacité structurale a interrompu dans DISCOVER 2, une partie de l'analyse hiérarchique et elle n'a été démontrée que pour une des deux doses, la dose intensifiée à 100 milligrammes toutes les 4 semaines. Cela n'a pas été démontré pour la dose à 100 milligrammes toutes les 8 semaines, qui était la dose habituelle notamment dans le psoriasis, ce qui fait que nous avons des données ACR50 dans DISCOVER 1, avec à la semaine 24, 8 % du groupe placebo qui avaient un ACR50 versus 30 % à 35 %, suivant le groupe de traitement, qui avaient le critère ACR50.

Dans DISCOVER 2, il n'y avait que la posologie intensifiée qui était non exploratoire et qui montrait à peu près le même ordre d'idée. On a aussi des taux d'ACR70, en tout cas dans le groupe traitement intensifié de toutes les 4 semaines, avec une grosse différence versus placebo aussi.

La troisième étude est l'étude COSMOS en échec des biologiques, qui inclut 285 patients. La plupart avaient reçu un anti-TNF et 11 % avaient reçu les deux, en échec d'un seul biologique. Il y a un screening que l'on aurait pu faire un peu plus sévère, en tout cas en termes d'échec du traitement. Là encore, c'était le critère ACR20 comme critère de jugement principal, avec une différence de 24,6 % versus le groupe placebo. Le taux de réponse ACR50 était de 19 % dans le groupe traitement versus 5,2 % dans le groupe placebo. Ce n'était que la posologie de 100 milligrammes toutes les 8 semaines qui était étudiée dans cet essai. Tous les critères de jugement secondaires sont ressortis positifs, que ce soit le PASI 100, le SF-36.

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

La tolérance, qui était globalement satisfaisante dans le psoriasis, a été retrouvée de façon à peu près identique, avec quelques cytolyses hépatiques et neutropénies peu graves qui ont été retrouvées, peut-être parce qu'ils avaient un peu plus de méthotrexate que dans le psoriasis, mais il n'y avait pas de grade important.

Globalement, c'est une démonstration sur des critères pertinents cliniques et de qualité de vie, mais avec une absence de comparateur actif alors qu'ils étaient capables de le faire. L'efficacité structurale n'a été démontrée que sur une des deux doses, ce qui complique un peu le management clinique, même si nous savons un peu gérer. C'est-à-dire que pour les patients à risque, ce sera la posologie toutes les 4 semaines. Les données de tolérance entre les deux n'avaient pas l'air trop différentes entre 8 et 4 semaines. Après, de toute façon, on manage parce que suivant la réponse au traitement on fait des espacements. Globalement, c'est un dossier que je trouve nettement en dessous pour plein de raisons. Il est comparable à la fois à ce que nous avions sur les anti-IL17 quand nous les avons admis ou à ce que nous avions sur XELJANZ, avec un SMR modéré et une ASMR V et pas d'ISP. Voilà.

Pierre Cochat, le Président.- Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Je reste toujours un peu embêté, avec ces ACR20, ACR50 et ACR70. Là, c'est encore le même problème.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Pierre, il y a une contribution.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, pardon. Vas-y.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Cette fois-ci, c'est France Psoriasis, une association non agréée par le ministère de la Santé. Elle présente évidemment l'impact de la maladie, donc je vais résumer ce qui est le plus intéressant dans leur contribution. Sur le psoriasis, c'est le déficit d'information auprès du grand public, voire des patients eux-mêmes, avec l'impact que vous connaissez. Sur le rhumatisme psoriasique, c'est un dépistage insuffisant, une pathologie invalidante si non traitée, et ils soulignent le retard de diagnostic. L'impact, nous le connaissons.

Ensuite, ils présentent les différentes options thérapeutiques. Pour le psoriasis, ils citent les nombreux phénomènes d'échappement, d'où l'intérêt d'augmenter l'offre thérapeutique et de diversifier les solutions.

Pour le rhumatisme, ils notent l'échappement également et surtout les effets secondaires, qui sont très redoutés par les patients.

Ils disent que la stratégie n'est toujours pas expliquée ou comprise. Ils parlent de procéder par essai par erreur, avec un problème de découragement potentiel des patients, donc il faut tout faire pour éviter qu'ils ne se résignent.

Après ce tour d'horizon, l'association précise que dans les cas d'atteinte modérée à sévère, il y a intérêt à suivre un traitement qui permette de contrôler les deux manifestations du psoriasis, donc avoir un même traitement pour contrôler les deux manifestations représente une simplification, un confort d'utilisation évident qui facilite l'observance et améliore grandement la qualité de vie.

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

Ils insistent aussi sur la fréquence d'injection de 8 semaines qui faciliterait l'observance, en sachant qu'avec ce médicament, ce serait parmi les plus longs pour les biomédicaments concernant le psoriasis. Le stylo est facile d'utilisation, et cette fréquence permet d'oublier la maladie en créant une distance avec la pathologie. Ils ont eu plein de retours négatifs pour le traitement du psoriasis cutané, et ils sont donc très en faveur de voir le TREMFYA dans la stratégie thérapeutique du psoriasis, en rhumatologie comme en dermatologie.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je vais juste rapporter la méta-analyse en réseau qu'ils ont effectuée. Je voulais juste dire que pour que les méta-analyses en réseau soient valides, il faut vérifier les hypothèses des méta-analyses habituelles, c'est-à-dire vérifier qu'il n'y a pas eu de biais de sélection, notamment de biais de publication. Manifestement, ils ont fait une recherche large de la littérature des essais potentiels donc je pense que de ce point de vue, cela convient.

Il faut vérifier aussi qu'il n'y ait pas trop d'hétérogénéité dans les populations incluses, notamment sur la méthodologie des études. Ils ont fait les choses proprement, avec une revue des critères, etc.

J'ai remarqué que quand même, les critères de jugement ne sont pas tous évalués à la même date, et je me demande si cela peut avoir un impact sur la mesure de l'effet. Enfin, sur les spécificités des méta-analyses en réseau, il faut vérifier ce que l'on appelle la transitivité. Cela rejoint un peu l'hypothèse d'avant. Est-ce que tous les patients auraient pu se retrouver dans n'importe lequel de ces essais ? C'est quand même l'hypothèse fondamentale qu'il y a dans ces essais, puisque nous n'avons pas de comparaison directe, mais des comparaisons indirectes. On fait une comparaison de A à C en passant par B.

Enfin, la deuxième hypothèse spécifique est la cohérence entre les différentes sources de preuve. Il s'agit donc d'en regarder l'hétérogénéité, et ils le font à travers des modèles bayésiens hiérarchiques qui permettent de prendre en compte cette hétérogénéité.

La seule chose que j'ai à remarquer c'est qu'ils comparent le guselkumab sur tout un tas de molécules, justement par voie indirecte, mais sur plein de critères et dans des populations différentes, ce qui fait que l'on aboutit à beaucoup de comparaisons, et que leur mesure de comparaison est le fait que leur médicament fasse mieux que l'autre. En définitive, cela n'utilise pas du tout la différence d'effet. On peut être meilleur en étant tout près ou en étant très loin, et c'est la critique que je fais à l'utilisation de ce critère. C'est tout. Globalement, c'est comme toujours. Ces méta-analyses en réseau ne sont jamais magiques. La principale vérification à faire, mais je pense que j'ai besoin des cliniciens, est d'apprécier les populations incluses dans les autres essais et dans quelle mesure elles sont proches de celle de l'essai qui a évalué le TREMFYA.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Aymeric, veux-tu rebondir là-dessus ?

Aymeric Binard, membre de la CT.- Je ne suis pas très méta-analyse, globalement. Depuis que je suis à la commission de transparence, je n'ai jamais vu une méta-analyse qui change

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

l'évaluation d'un traitement, pour toutes les limites qu'elles ont, même si c'est parfois intéressant. Je me demande si parfois on ne demande pas un travail supplémentaire.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- En tout cas, ce qu'ils ont fait est un travail phénoménal. C'est super bien fait. Ce n'est pas toujours le cas, mais là c'est extrêmement bien documenté. C'est du vrai travail de professionnel, il n'y a rien à dire. Ils ont tiré tout ce qu'ils pouvaient de cela. De ce point de vue là, techniquement, il n'y a rien à dire.

Aymeric Binard, membre de la CT.- On a toujours du mal à en tirer des conclusions pour l'évaluation.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Cela contredit ce que vous disiez tout à l'heure. Je pense qu'il faut vraiment faire un travail sur les comparaisons indirectes que l'on réclame tout le temps.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Je trouve que cela dépend des domaines. Dans les maladies rares, on peut faire des comparaisons indirectes. Après, quand on peut inclure des patients et faire des comparaisons face-to-face dans la même population, c'est quand même plus robuste.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Nous sommes d'accord.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. A priori, il n'y a pas d'autre question. Si, Bernard.

Bernard Guillot, membre de la CT.- […] Sur la peau, TREMFYA est un excellent produit, ils l'ont montré, ils ont fait des études en face à face, y compris de supériorité avec certaines autres biothérapies ou de non-infériorité avec d'autres. C'est franchement dommage que TREMFYA nous donne un dossier aussi pauvre. Après, cela ne justifie pas de le laisser sur le bord de la route et c'est sûr qu'il faut le valoriser au minimum. Le SMR modéré et l'ASMR V me paraissent justifiés. C'est un peu dommage.

Pierre Cochat, le Président.- […]

Bernard Guillot, membre de la CT.- […]

Pierre Cochat, le Président.- C'est vrai.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Il n'y a pas de comparateur actif. Les ACR20, ACR50 et ACR70 restent des critères très robustes et très bien étudiés, notamment pour la comparaison.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais dans une maladie comme celle-là, 12 semaines ce n'est rien.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Je suis d'accord, mais quand ils ont pris la minimal disease activity comme critère hiérarchique dans le dossier précédent, c'était plutôt un critère où ils auraient pu casser l'analyse hiérarchique. **[…]**

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

Bernard Guillot, membre de la CT.- C'est clair. Je suis d'accord. Dans cette pathologie, aujourd'hui, faire encore des essais avec un bras placebo uniquement et pas un bras placebo et un bras comparateur actif, je trouve que c'est complètement « has been ».

Pierre Cochat, le Président.- Bon. Tu as raison, cela peut impacter votre SMR. Je propose que nous votions.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je comprends ce qu'a dit Jean-Pierre sur les associations de patients.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Pierre, je crois que c'est ce que nous avions dit hier au Bureau. Le dossier est moins bon, clairement.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais pour autant nous proposions la même évaluation.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Non, c'était un SMR modéré.

Sarah Koné, pour la HAS.- C'est un SMR dégradé.

Pierre Cochat, le Président.- Pardon, excuse-moi. Je n'avais pas relu la conclusion du Bureau. Tout à fait, le Bureau soulevait la faible pertinence du critère de jugement principal.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'était en accord avec Aymeric.

Pierre Cochat, le Président.- C'était donc un SMR modéré, une ASMR V et pas d'ISP, comme pour tous les autres anti-interleukines. Nous pouvons passer au vote, Élisabeth.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 20 voix pour une absence d'ISP, 20 voix pour un SMR Modéré et 20 voix pour une ASMR V.

Pierre Cochat, le Président.- Nous pouvons l'adopter sur table ?

Aymeric Binard, membre de la CT.- Oui.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est bon pour toi ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Tout à fait.

Pierre Cochat, le Président.- Merci.

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