



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 juillet 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.

1. SKYRIZI 75 MG SOLUTION INJECTABLE EN SERINGUE PRÉREMPLIE **(risankizumab) (CT-19114) ABBVIE Réévaluation SMR et ASMR**

Pierre Cochat, le Président.- Je ne sais pas pour la suite, pour EPIDYOLEX, si Monsieur Dulac est là.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Je ne le vois pas dans la salle d'attente.

Pierre Cochat, le Président.- Je propose qu'on passe à SKYRIZI.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour SKYRIZI, Monsieur Blondon ne peut pas participer au débat ni au vote.

Le chef de projet pour la HAS.- Bonjour, je vous fais la présentation du dossier. Il s'agit d'une demande de réévaluation par le laboratoire de l'ASMR de SKYRIZI qui est du Risankizumab, un anti-IL23. Il est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte, qui nécessite un traitement systémique.

Pour rappel, dans son avis du 23 octobre 2019, la commission avait restreint le périmètre de remboursement avec un SMR important uniquement chez les patients ayant un psoriasis sans plaque chronique sévère défini par un échec : soit une réponse insuffisante, une contre-indication ou une intolérance à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie, soit une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial. Le SMR était insuffisant dans les autres formes. Par ailleurs, elle n'avait pas reconnu d'intérêt de santé publique.

En ce qui concerne l'ASMR, la commission avait voté une ASMR V par rapport à COSENTYX, le secukinumab, un anti-IL-17, dans la mesure où la non-infériorité avait été démontrée entre le risankizumab et le secukinumab, après 16 semaines de traitement, en termes de pourcentage de réponses PASI 90, avec un pourcentage de 74,8 % versus 70,3 %, et une différence de 4,5 %. Par ailleurs, le SKYRIZI avait démontré sa supériorité par rapport à l'adalimumab et l'ustekinumab. Le profil de tolérance était comparable à celui des autres anti-Interleukine. Il avait été noté l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme au-delà de 104 semaines.

Pour cette réévaluation, le laboratoire a déposé des résultats à long terme de l'étude IMMerge qui avait comparé le risankizumab par rapport au secukinumab. Sur la base de la démonstration de la supériorité à 52 semaines, Bernard vous donnera le détail des résultats. Le laboratoire revendique une ASMR IV versus le secukinumab. A côté de cela, ils revendiquent le maintien du SMR dans le périmètre de remboursement actuel.

Par rapport au contexte de la classe, je vous rappelle que récemment, la commission a réévalué quatre biothérapies ENBREL, HUMIRA, REMICADE et STELARA, sur la base des résultats de l'étude post-inscription PSOBIOTEQ. Elle a élargi le périmètre de remboursement à l'indication entière, qui inclut en plus les formes modérées. La commission a souhaité réévaluer l'ensemble des autres biothérapies dans le psoriasis en plaques de l'adulte et de l'enfant.

Je laisse Bernard prendre la suite.

M. Guillot, membre de la CT.- Merci. C'est un dossier assez simple. Nous avons déjà vu SKYRIZI avec un dossier très complet, puisqu'il se comparait au placebo au STELARA, un anti-IL-12/23, à l'adalimumab, un anti-TNF, et au COSENTYX, un anti-IL17. Il avait montré une non-infériorité vis-à-vis du COSENTYX.

Là, il revient avec des données complémentaires sur la démonstration de supériorité vis-à-vis de COSENTYX par l'étude IMMerge. Très clairement, on a une augmentation des résultats puisque le critère principal de jugement qui est PASI 90, donc un critère astringent, à 52, montre 86,6 % de patients qui atteignent le PASI 90, avec SKYRIZI versus 57 avec COSENTYX.

Sur les critères secondaires, que ce soit le PASI 100, c'est-à-dire disparition complète des lésions, on est à 66 % avec le SKYRIZI versus 40 pour le COSENTYX. Le sPGA (0 ou 1) à 52 semaines, on est également très significatif, 87,8 % d'un côté et 58,3 de l'autre. Le PASI 75 à 52 semaines, on est à 89,6 % avec SKYRIZI et 69,9 % avec le secukinumab. Très clairement, la supériorité est démontrée vis-à-vis du COSENTYX. La revendication du laboratoire qui est de garder bien sûr un SMA important, mais d'abord de passer à une ASMR de niveau IV versus COSENTYX me paraît être tout à fait raisonnable.

Le laboratoire ne demande pas d'intérêt de santé publique et je pense qu'il n'y a pas d'intérêt de santé publique. Je pense que nous pouvons accéder aux demandes du laboratoire.

J'attire tout de même votre attention sur un point qu'a évoqué le chef de projet. On a revu effectivement les anti-TNF, et l'anti-IL-12/23 à la lumière des données de PSOBIOTEQ 1, et je crois que la commission avait apprécié les résultats qui avaient été présentés. Il se trouve que nous avons arrêté de demander l'inclusion de ces nouvelles biothérapies dans PSOBIOTEQ 2. Je pense que cela avait été une erreur. Pour ma part, je pense qu'il ne faut pas changer le périmètre du remboursement de SKYRIZI, qui doit rester celui que nous avons défini initialement, parce que l'on ne peut pas étendre la décision que l'on a prise sur les anti-TNF et anti-IL-12/23 à l'ensemble des biothérapies. Ce ne serait pas logique, si nous n'avons pas la démonstration que ces nouvelles biothérapies répondent aux mêmes critères que ce qui a été démontré pour les précédents.

(coupure son) Je fortement recommander au laboratoire de continuer à inclure leurs données, à inclure les patients qui reçoivent SKYRIZI et les autres anti-interleukines que l'on sera amené à avoir dans PSOBIOTEQ 2. Je pense en effet que ce type de registre prospectif peut donner des notions intéressantes en observationnel, et qu'il serait dommage de s'en priver. D'autre part, je pense que si effectivement PSOBIOTEQ 2 est bien démonstratif de la bonne utilisation en pratique de ces produits, cela permettra, d'ici quelque temps, un an peut-être ou plus, je n'en sais rien, d'élargir le périmètre du remboursement en le calquant sur l'AMM, comme nous l'avons fait pour les premières biothérapies anti-TNF et anti-IL-12/23.

Ce dernier point me paraît assez important, il faut que la commission en débattenne, bien entendu. Sinon, c'est un dossier qui ne pose pas vraiment de problème. Je suis assez impressionné par la qualité de ces dossiers, qui vraiment font à la fois bien sûr de la démonstration d'efficacité versus placebo, mais aussi versus la plupart des comparateurs.

potentiels existants. Je trouve que c'est extrêmement intéressant comme démarche, qu'il faut également souligner.

Je suis à votre disposition, mais je crois qu'il y a une association de patients.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, il y a un rapport de Jean-Pierre.

M. Thierry, membre de la CT.- C'est France Psoriasis qui est une association non agréée qui revendique un fichier de 18 000 personnes et 8 000 abonnés à sa newsletter. Je passe rapidement sur le fardeau de la maladie. On l'a vu à plusieurs reprises dans cette classe.

Ce que la contribution met en avant, c'est que l'observance est facilitée par une fréquence d'injection de douze semaines parmi les plus longues pour les biomédicaments. Cela permet une meilleure distanciation avec la pathologie. Le traitement se présente sous une forme préremplie, facile d'utilisation. Ils n'ont pas eu de retour d'effets indésirables particulier.

Par contre, ils déplorent qu'il n'y ait pas d'indication pédiatrique face à la limite de l'arsenal thérapeutique pour les enfants atteints de psoriasis modéré à sévère.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Tu es au courant d'études pédiatriques, éventuellement dans les tuyaux, Bernard ?

M. Guillot, membre de la CT.- A priori, ils en font tous. Je ne suis pas formellement au courant, mais ce serait étonnant qu'il (coupe son)

Pierre Cochat, le Président.- On ne t'entend pas bien. Tu es coupé parfois Bernard. Je ne sais pas si ta connexion est bonne.

M. Guillot, membre de la CT.- J'ai une connexion qui est un peu chancelante. Je disais que ce serait étonnant que SKYRIZI ne demande pas une indication pédiatrique, mais je ne suis pas formellement au courant de cela.

Sarah Koné, pour la HAS.- Dans le document préparatoire, dans le programme de développement qui est annoncé par le laboratoire, il y a, en effet, un programme dans le psoriasis en plaques de l'enfant.

M. Guillot, membre de la CT.- Je ne sais pas lire les documents jusqu'au bout.

Pierre Cochat, le Président.- Tu n'as pas de notion d'âge, Sarah ?

Sarah Koné, pour la HAS.- Non, il n'y a pas l'âge. Mais je crois, Bernard sait, c'est 6 ans.

Pierre Cochat, le Président.- Il y a une question de Françoise.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, je me souviens de la présentation de PSOBIOTEQ. J'avais été frappée par le petit nombre de malades au vu du nombre de patients qui aurait pu être a priori inclus. As-tu des chiffres en tête de l'exhaustivité ? Parce que PSOBIOTEQ 1, d'accord, mais cela vaut-il le coup, étant donné le faible nombre de patients qui avaient été inclus, de pérenniser ce registre qui ne rend compte que d'une petite partie de la réalité ?

M. Guillot, membre de la CT.- Oui, tu as raison. La faible exhaustivité de PSOBIOTEQ 1 a été liée, de mon point de vue, aux grosses difficultés de la mise en route du système. Il aurait dû être mis en route dès l'apparition des biothérapies, mais il a fallu plus de trois ans pour, d'abord souviens-toi, regrouper deux projets qui étaient quasiment similaires : la PHRC d'un côté, et d'un autre côté à la demande de la HAS, plus les demandes CNIL, etc. Cela peut expliquer la faille d'exhaustivité. PSOBIOTEQ 2 normalement a bénéficié de la dynamique qui avait été créée par PSOBIOTEQ 1, et on peut espérer qu'elle sera meilleure. Après, je suis d'accord avec toi sur ses limites...

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Si c'est pour mettre 50 malades par an, c'est cher payé.

M. Guillot, membre de la CT.- Je pense qu'il y aura plus de 50 malades par an quand même.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- 50, c'est un chiffre comme cela, mais trois ans pour obtenir les agréments, cela me paraît tout de même être relativement long.

M. Guillot, membre de la CT.- Oui, mais il y avait eu un gros problème. Il y avait deux ou trois projets qui étaient quasiment superposés. Il a fallu combattre tous les ego des uns et des autres pour arriver à un projet commun. C'était vraiment la galère pour avoir PSOBIOTEQ qui fonctionne. C'est exceptionnel dans notre métier qu'il y ait des problèmes d'ego, mais là, il y en a eu. Je le regrette.

Je crois que c'est une base de données qui est intéressante, à la fois sur la pratique, à la fois sur la surveillance des effets secondaires. On ne peut pas imposer aux laboratoires de le faire, je pense qu'il faut le recommander fortement. Après, ce sera aux gens de PSOBIOTEQ de faire leur table, de stimuler les centres pour qu'ils mettent vraiment tous leurs malades, etc. C'est une recommandation, je crois qu'il ne faut pas en faire une étude post-inscription comme nous l'avions fait initialement. C'est plus light. Et s'ils n'arrivent pas avec, la commission se décidera dans un an ou dans trois ans, à savoir si elle change le périmètre du remboursement.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Une question de François Gueyffier.

M. Gueyffier, membre de la CT.- Je remarque que c'est une étude dont tu soulignes qu'elle est très bien faite. En même temps, c'est une étude en ouvert. Dans le contexte du psoriasis, toutes les études sont réalisées en ouvert. Ne considères-tu pas que c'est une limite ? Tu soulignes assez régulièrement cela. Du coup, comment tu suggères, si c'est une limite, de la prendre en compte dans la proposition d'ASMR ?

M. Guillot, membre de la CT.- Les chiffres sont tellement différents que la supériorité me semble tout de même vraiment démontrée. Après, c'est vrai que l'on aurait pu faire des injections supplémentaires. C'est toutes les douze semaines. C'est une limite, je suis d'accord.

La qualité du dossier, je la définissais surtout sur la stratégie de développement par rapport au placebo, par rapport aux premières générations (coupure son) troisièmes générations de biothérapie. C'est surtout ce que je soulignais, plus effectivement que le problème de l'ouvert. Après, l'interprétation est faite par un comité indépendant ou pas, je ne suis plus sûr.

M. Gueyffier, membre de la CT.- Oui, il y a un évaluateur indépendant en aveugle

M. Guillot, membre de la CT.- Cela se fait sur photo avec un évaluateur indépendant. Normalement, les patients sont pris en photo dans des conditions assez standardisées, cela va même jusqu'à la forme et la couleur des sous-vêtements qu'on leur donne pour que les photos soient comparables et que la couleur du sous-vêtement ne vienne pas influencer l'interprétation de la couleur de la peau.

M. Gueyffier, membre de la CT.- Cela ne rattrape tout de même pas les limites d'une étude en ouvert.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est sûr.

M. Gueyffier, membre de la CT.- Juste pour argumenter un peu et titiller jusqu'au bout, il y a des études de type chirurgicales aux dispositifs médicaux invasifs style, dans l'hypertension artérielle avec la dénervation rénale. Dans ces études, à partir du moment où on a fait des études en insu, ce qui est compliqué, ce qui est lourd, etc., on s'est aperçu que l'impact de la procédure était extrêmement faible et pas du tout pertinent. Alors que quand il y avait des études avec des comparaisons en ouvert, là, il y avait un impact important.

Ici, ce n'est pas la même chose. L'effet placebo ou tout ce qui est autour n'est pas a priori... Mais dans toute étude en ouvert, le nouveau produit a tout de même un impact potentiel sur des choses. Le psoriasis est tout de même une maladie avec des composantes psychologiques pas négligeables. Je me posais la question s'il fallait tenir compte ou pas du tout de cette limite méthodologique dont on ne peut absolument pas dire l'impact sur les résultats.

Pierre Cochat, le Président.- C'est sûr. Jean-Christophe.

M. Guillot, membre de la CT.- Quand on est à 86,5 versus 57, cela me paraît tout de même des grosses différences. Je comprends la limite, mais...

M. Gueyffier, membre de la CT.- Je ne sais pas si dans ce type d'étude, on inclut les patients en disant : « vous allez le voir, ça va être génial », ou ils sont tellement contents d'avoir effectivement des injections séparées et que cela les met dans de bonnes dispositions. On peut bâtir des tas d'état de l'hypothèse derrière.

M. Guillot, membre de la CT.- Oui, l'effet placebo dans le psoriasis est fort, de toute façon, c'est évident.

M. Gueyffier, membre de la CT.- Je ne sais pas s'il y a des recommandations méthodologiques dans le cadre pour aller vers des études systématiquement en ouvert. Mais du coup, en tenir compte dans l'avis de la CT, ne peut-il pas être un *incentive* pour les futures études ?

Sarah Koné, pour la HAS.- Si je peux intervenir, c'est sûr qu'on va le prendre en compte dans la discussion de fond.

Pierre Cochat, le Président.- On le met toujours, oui.

Sarah Koné, pour la HAS.- Je ne pense pas qu'il y a des *guidelines*. Parce que le concurrent, TREMFYA, qui est l'autre interleukine 23, son étude de non-infériorité, de supériorité versus COSENTYX, c'était pour le coup randomisé en double aveugle.

M. Gueyffier, membre de la CT.- Dans le domaine des anticoagulants directs, on a mis un ASMR IV pour l'apixaban, justement parce qu'il y avait un niveau de preuve vraiment béton, avec une étude en double insu, même si c'est beaucoup plus lourd par rapport à des concurrents qui avaient des résultats assez similaires, mais obtenus avec une méthodologie moins forte.

M. Guillot, membre de la CT.- Là, on a aussi l'avantage des 12 semaines, trois mois.

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

M. Guillot, membre de la CT.- Cela me paraît aussi un bénéfice assez précis. Je comprends ta demande, mais leur mettre un V après ce qu'ils ont démontré, je trouve cela très dur.

Sarah Koné, pour la HAS.- En plus, cela ne serait pas équitable. Par exemple, dans le rhumatisme psoriasique, on n'a que des études versus placebo et là, dans le psoriasis, c'est ce que soulignait Bernard, ils ont l'avantage d'avoir des études versus placebo, des études versus comparateur actif. Ils se comparent même à plusieurs traitements actifs.

On avait déjà eu une étude anti-TNF, et là on en a une, versus interleukine. C'est vrai que c'est difficile. Parce qu'on le reproche à chaque fois dans les dossiers, quand on n'a pas d'étude versus un comparateur cliniquement pertinent. Là, on a eu une étude de supériorité versus deux comparateurs cliniquement pertinents dans la stratégie. C'est vrai que c'est difficile de ne pas le valoriser, même si effectivement il faut prendre en compte les limites méthodologies de l'étude.

Pierre Cochat, le Président.- Jean-Christophe LEGA.

M. Guillot, membre de la CT.- On peut regretter que ce soit en ouvert, c'est clair, on peut le mettre dans l'avis.

M. Gueyffier, membre de la CT.- C'est dommage que tu ne le dises pas dans ton rapport.

Sarah Koné, pour la HAS.- On va le regretter, d'autant que c'était possible de le faire en double aveugle, puisque le concurrent l'a fait. On va le reprendre.

M. Guillot, membre de la CT.- C'est une erreur de ma part, je suis d'accord François, c'est une lacune.

Pierre Cochat, le Président.- Jean-Christophe Lega. Non « tout a été dit. Merci. » OK. Valérie, c'est pareil, c'est un commentaire : « on est bien d'accord avec toi, toutes les 12 semaines ». Il n'y a pas d'autres demandes. Une remarque.

Le chef de projet pour la HAS.- Juste une remarque par rapport au contexte global de la classe. Lorsque l'on regarde les méta-analyses qui sont nombreuses maintenant et qui vont toutes dans le même sens, on a vraiment les anti-IL-23 qui sont supérieures aux anti-IL-17. Le secukinumab est un peu le dernier de la classe, ensuite, l'ustekinumab pour tenir la classe des anciens interleukines. Cette étude va tout à fait dans le sens de l'ensemble des résultats de la classe.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Le Bureau proposait un SMR important dans le périmètre restreint, une ASMR IV par rapport COSENTYX, et pas d'ISP. On proposait de réévaluer la spécialité avec l'ensemble des spécialités et de la classe des anti-interleukines dans le psoriasis.

On peut passer au vote si vous en êtes d'accord. Y avait-il une demande d'ISP ? Je ne m'en rappelle pas.

M. Guillot, membre de la CT.- Non, pas de demande d'ISP.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. On peut y aller Elisabeth.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- On fait aussi le miroir ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

M. Gueyffier, membre de la CT.- Juste pour le miroir, il s'agit de quoi exactement ? C'est vraiment un SMR insuffisant ?

Sarah Koné, pour la HAS.- C'est un SMR important dans le psoriasis en plaques chronique sévère, qui est défini par un échec à au moins deux traitements, parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. Le SMR insuffisant, c'est dans les autres situations qui ne répondent pas à cette définition restreinte de psoriasis.

Pierre Cochat, le Président.- Nous ne sommes pas obligés de voter le SMR insuffisant en miroir, on le fait absolument tout le temps, mais il se peut très bien qu'une fois quelqu'un ne soit pas d'accord.

M. Gueyffier, membre de la CT.- Je voulais savoir sur quoi, si c'était vraiment un SMR insuffisant où si c'était un ASMR différent.

Pierre Cochat, le Président.- A priori, c'est un SMR insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 20 voix pour une absence d'ISP et une abstention. Nous avons eu 20 voix pour un SMR important et une abstention. Nous avons 20 voix pour une ASMR IV versus le COSENTYX et une abstention. Nous avons 20 voix pour un SMR insuffisant en miroir et une abstention.

Pierre Cochat, le Président.- OK, très bien.

M. Guillot, membre de la CT.- Mettons-nous dans la recommandation de susciter de mettre les données dans PSOBIOTEQ 2.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, Sarah tu es d'accord ?

Sarah Koné, pour la HAS.- Oui, on encourage. On ne demande pas formellement d'étude post inscription, mais on encourage la collecte.

On proposait d'adopter sur table.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, d'accord.

Sarah Koné, pour la HAS.- On va rajouter le fait que vous avez réévalué le périmètre et la place dans la stratégie thérapeutique.

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

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