



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 février 2022

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. Examen Inscription CT : BIMZELX 160 mg (TT psoriasis en plaques modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique) (bimélizumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)) CT-19518) - UCB PHARMA SA**

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.-** On va passer au dernier médicament à évaluer. On évalue BIMZELX.

**M<sup>me</sup> GATTULLI, pour la HAS.-** Concernant ce dossier, il n'y a pas de déport. Concernant les liens de Monsieur Guillot, il n'y a pas été identifié de liens susceptibles de le placer en situation de conflit d'intérêts.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.-** Je vois qu'il y a une contribution d'association également.

**Une chef de projet, pour la HAS.-** Bonjour à tous. Vous examinez une demande d'inscription sur les listes Sécurité sociale et collectivités pour la spécialité BIMZELX 160 mg, solution injectable en seringue préremplie et en stylo préremplit. Cette demande est faite dans l'indication de l'AMM : le traitement du psoriasis en plaque modérée à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Le principe actif de BIMZELX est bimekizumab qui a une double activité anti-IL-17A et anti-IL-17F.

Une diapositive pour vous donner quelques éléments de contexte par rapport à la classe. Concernant les indications de l'AMM, l'ensemble des traitements systémiques du psoriasis ont une indication dans le psoriasis en plaque modérée à sévère. Une différence ensuite pour les anti-TNF ENBREL, HUMIRA et REMICAD qui sont en échec des traitements non-biologiques, donc en position de traitement systémique de deuxième intention. Pour l'anti-TNF CIMZIA et pour l'ensemble des anti-IL, l'AMM les positionne en traitement systémique de première intention chez les patients qui nécessitent un traitement systémique.

Concernant le service médical rendu, historiquement et actuellement pour l'anti-TNF CIMZIA, certolizumab, et les anti-IL-17 et anti-IL-23, le périmètre de remboursement a été limité aux formes chroniques sévères de psoriasis en plaques de l'adulte définies par :

- Un échec, c'est-à-dire une réponse insuffisante, une contre-indication ou une intolérance au moins à deux traitements parmi les traitements systémiques non-biologiques et la photothérapie.
- Une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important, avec un SMR important dans ce périmètre.

En mai 2021, la Commission a réévalué quatre médicaments, les trois anti-TNF ENBREL, etanercept, HUMIRA, adalimumab, et REMICAD, L'infliximab, plus la première anti-IL mise à disposition, STELARA, l'ustékinumab, qui a une activité anti-IL-12 et anti-IL-23.

Cette réévaluation était basée sur les résultats de l'étude observationnelle PSOBIOEQ 1 réalisée à la demande de la Commission de la Transparence. À l'issue de cette réévaluation, la Commission a considéré que le SMR était devenu important dans l'indication pleine et entière de l'AMM.

Concernant la place dans la stratégie thérapeutique, pour les médicaments qui n'ont pas

encore été réévalués, la place était en traitement systémique de deuxième intention dans les formes chroniques uniquement sévères chez l'adulte, défini par un échec à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques biologiques et la photothérapie avec une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Pour les quatre médicaments réévalués, la Commission a considéré que ces traitements étaient maintenant des traitements systémiques de deuxième ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec à une première ligne de traitement systémique non-biologique, c'est-à-dire le méthotrexate, la ciclosporine, l'acitrétine et la photothérapie éventuellement. Par ailleurs, la commission a précisé que le méthotrexate restait le traitement non-biologique de fonds de référence et que la mise sous traitement devait tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions, mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial.

Concernant le dossier BIMZLEX, le laboratoire a fourni quatre études d'efficacité, dont trois versus comparateurs actifs qui sont l'adalimumab, l'ustékinumab et le secukinumab, le secukinumab étant la première molécule anti-IL17 mise sur le marché. Elle a également fourni une étude versus placebo, une méta-analyse de comparaison indirecte en réseau et une étude de tolérance à long terme sur trois ans, pour lesquels on dispose des données intermédiaires à la semaine 48.

Sur la base de ce dossier, le laboratoire revendique un SMR important dans l'indication de l'AMM pour s'aligner sur les conclusions de la Commission lors de la réévaluation suite à l'examen de PSOTIOT. Elle revendique également une ASMR IV versus COSENTYX étant donné la démonstration de la supériorité versus COSENTYX. Elle sollicite un intérêt de santé publique, notamment en mettant en avant un intérêt d'une administration toutes les huit semaines pour le traitement d'entretien. Pour la place dans la stratégie thérapeutique, elle souhaite aussi un alignement sur les conclusions de la Commission pour les quatre médicaments qui ont déjà été réévalués en traitement systémique de deuxième ligne dans les formes modérées à sévères, en cas d'échec à une première ligne de traitement systémique non-biologique et éventuellement à la photothérapie.

Je laisse Bernard prendre la suite.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** La chef de projet a quasiment tout dit. J'avais aussi préparé deux ou trois diapositives, qui sont un peu redondantes avec celles que la chef de projet a diffusées. Je ne sais pas si cela vaut le coup de les passer.

**Une chef de projet, pour la HAS.-** Elles étaient quand même différentes parce qu'elles étaient axées plutôt sur les recommandations et tu fais un panorama de l'ensemble des molécules qui peut être intéressant.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** C'est un nouvel anti-IL17 qui a une particularité, c'est qu'il cible à la fois l'IL17A et l'IL17F. L'IL17F est normalement, en physiologie, tout à fait minoritaire, mais elle est très surexprimée dans l'épiderme psoriasique. C'est assez intéressant de cibler à la fois le A et le F. Cela donne une plus grande quantité d'effets attendus à cette molécule puisqu'elle va

cibler les deux sous-unités de l'IL-17. C'est un produit qui vient en complément des très nombreux anti-cytokines dans le psoriasis.

Comme cela vous a été dit, nous avons quatre études, une versus comparateur placebo et les autres versus des comparateurs actifs. Parmi ces comparateurs actifs, on a versus un anti-TNF, versus un anti-IL-12/23 et versus anti-IL17 de référence, le COSENTYX.

Par ailleurs, il y a des critères de jugement assez robustes puisque pour ces études, c'est le PASI 90 à la semaine 16. Je rappelle que le PASI 90, cela signifie que le score de sévérité de la maladie a diminué de 90 % entre le jour du jugement du traitement par rapport à l'entrée dans le protocole. C'est quand même assez astringent. Ce critère de jugement principal est associé à un IGA 0 ou 1, c'est-à-dire une appréciation globale par l'investigateur. 0 ou 1, c'est-à-dire 0, il n'y a plus du tout de psoriasis, 1, il peut rester quelques plaques résiduelles. Il y a énormément de critères de jugement secondaire. Je ne les détaillerai pas parce que de toute façon, comme on est déjà très robuste sur les critères principaux, cela ne va pas nous amener beaucoup d'éléments de discussions complémentaires, sauf de renforcer la qualité de la démonstration.

Cette diapositive vous montre les recommandations françaises de 2019. Pour le psoriasis en plaques sans comorbidité, la première ligne, c'est le méthotrexate, la photothérapie et la ciclosporine essentiellement, l'acitrétine a une place tout à fait à part. En cas d'échec de ces traitements, ce qui arrive rapidement pour la ciclosporine à cause des problèmes de tolérance rénale, un peu moins rapidement pour le méthotrexate parce que son efficacité reste moins limitée, on passe aux biothérapies : adalimumab ou l'ustékinumab en première intention de deuxième ligne. S'il y a un échec de l'un ou l'autre, on fait le switch entre les deux. L'autre option, c'est l'anti-IL17.

Depuis ces recommandations qui ne sont pourtant pas si vieilles, pas mal de choses se sont passées, dont la réévaluation par la Commission de la place des premières biothérapies anti-TNF et anti-IL12/23 qui ont superposé le périmètre du remboursement du périmètre de l'AMM, ce qui était assez logique compte tenu du résultat de l'étude PSOBIOEQ 1 qui avait analysé, en vie réelle, les données de ces produits. PSOBIOEQ est un partenariat entre les académiques et les laboratoires qui ont pu analyser toutes ces données.

Et depuis 2019, l'apparition de beaucoup d'autres traitements de type interleukine, en particulier des anti-IL17, dont le BIMZELX que l'on voit aujourd'hui et les anti-IL23 au nombre de trois.

Voilà l'évaluation des biothérapies par la CT. Toutes les biothérapies ont un SMR important. Au niveau des ASMR, les tout premiers produits, ENBREL et REMICADE, ont eu une ASMR III parce que c'étaient les premiers. Les suivants, HUMIRA ou CIMZIA, des anti-TNF, ont eu une ASMR V par rapport aux autres anti-TNF, ce qui est assez logique. Les Anti-IL12/23, étant comparés à ENBREL, ont montré leur supériorité et ont eu une ASMR IV par rapport à ENBREL. Les anti-IL17 ou 17R ont eu une AMSR IV versus STELARA ou le COSENTYX car il avait fait l'effort de se comparer. TALTZ et KYNTHEUM n'ont pas démontré de supériorité par rapport à COSENTYX, donc ils ont une AMSR V par rapport à COSENTYX.

Pour ce qui est des anti-IL23, pareil, l'ILLUMETRI n'a pas fait l'effort de démontrer une

supériorité par rapport à l'anti-IL17 de référence, donc il a eu une ASMR V dans la stratégie. Par contre, TREMFYA et SKYRIZI qui avaient fait des études de supériorité vis-à-vis de COSENTYX, il avait démontré sa supériorité et ils ont donc une ASMR IV par rapport à COSENTYX. On va se situer pour BIMZLEX sur le même type de revendications.

Si on regarde les résultats obtenus dans ces études, on s'aperçoit qu'on a une très forte supériorité du placebo avec un PASI 90 obtenu chez plus de 90 % des patients dans le bras traité versus 1,2 % dans le bras placebo. Si l'on compare à l'anti-TNF, à l'adalimumab, on est à 86 % de PASI 90 versus 47. Si on se compare par rapport à l'ustékinumab, on était à 85 % versus 49 %, ce qui est extrêmement important. Dans l'étude qui compare BIMZLEX au secukinumab, c'est le PASI 100, (coupure micro son 20 – 00 :04 :56) complet de la maladie qui avait été pris comme critère de jugement principal et on est à 61 % pour le produit à l'étude versus 49 % pour le secukinumab. La même infériorité a été testée et elle était positive. La supériorité a été testée, elle est également positive.

Nous avons la démonstration extrêmement forte de l'intérêt de ce produit par rapport aux molécules existantes.

Concernant la qualité de vie, elle a été étudiée dans toutes ces études, malheureusement selon un schéma d'analyse non-hiérarchisé des critères de jugement multiple, donc c'est purement indicatif. On ne peut pas en tirer des conclusions formelles.

Pour ce qui est de la tolérance, c'est la tolérance attendue des anti-IL17. On voit survenir un certain nombre de candidoses buccales, entre 6 et 15 %, c'était un effet secondaire extrêmement fréquent, ainsi que des infections respiratoires hautes, des rhinopharyngites et des troubles gastro-intestinaux.

Les effets indésirables graves sont observés dans 4 à 6 % des cas traités. S'il y a eu des décès dans les études, ce sont des décès qui ne sont pas imputés au produit.

Globalement, on a une tolérance acceptable et une efficacité importante. Le dossier est tout à fait complet. La demande de SMR important par le laboratoire ne me paraît pas discutée vu ce qu'on a déjà donné pour les autres molécules. Ils réclament une ASMR de niveau IV par rapport à COSENTYX. Cela ne me pose pas de problème puisqu'on a démontré la supériorité par rapport à COSENTYX. Par contre, ils la réclament dans l'entièreté de l'AMM et je pense que ce ne serait pas logique puisque les autres anti-IL17 et anti-IL23 n'ont pas la SMR et l'ASMR dans l'entièreté de l'AMM. Je pense qu'il faut le restreindre, comme on l'avait fait pour les autres, sur des patients en échec à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non-biologiques.

Personnellement, ce que je souhaiterais, je pense que c'est important, c'est que la Commission recommande au laboratoire de faire rentrer les données d'utilisation en vie réelle de ce produit dans l'étude PSOBIOEQ 2, qui concerne les IL17 et IL23 pour que lors d'une révision ultérieure de l'ensemble de ces produits avec les données de PSOBIOEQ 2, on les fasse basculer, faire coïncider l'AMM et le remboursement. Je crois que c'est extrêmement important de pouvoir continuer à avoir ces données si la Commission veut bien me suivre là-dessus.

Pour ce qui est de l'intérêt santé publique, très franchement, il ne correspond pas du tout aux critères édictés par la Commission. Il n'y a pas de raison de donner un intérêt de santé publique, pour ma part, sur ce médicament. C'est un dossier qui ne pose pas de problème énorme. Je suis à votre disposition pour des questions, sauf s'il y avait un autre rapport méthodologique ou autre via l'association de patients.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.**- Il y a une association de patients.

**M<sup>me</sup> BARKA.**- C'est une contribution transmise par l'association France Psoriasis, une association non-agrée qui comptabilise 20 000 personnes inscrites dans leur fichier de patients. En ce qui concerne l'impact de la maladie au quotidien, le psoriasis est une maladie chronique inflammatoire affichante et douloureuse, avec des démangeaisons intenses, des sensations de brûlures et de peau crevassée. Sa gravité est souvent sous-estimée et ses comorbidités méconnues. Ce sont des malades qui souffrent d'un déficit d'information auprès du grand public, voire des patients eux-mêmes, avec une image de soi détériorée, une image sociale impactée, confondue avec des ordres psychologiques ou relationnels, ou source de discrimination, voire de moquerie. Son évolution est complètement imprévisible qui peut générer un syndrome dépressif, d'où un impact majeur sur la qualité de vie, la vie sociale, la vie intime, la vie professionnelle, avec des chômages plus fréquents chez les psoriasiques que dans la population générale, liée à la discrimination à l'embauche.

Ensuite, en ce qui concerne l'impact de la maladie :

- Par rapport à l'entourage, toutes les relations familiales sont impactées, impact important sur la vie commune et intime.
- Les soins sont chronophages et inesthétiques.
- Renoncement fréquent à une vie sexuelle épanouie.
- Altération de l'image de soi et gestion difficile de la fatigue induite par la maladie, d'où un stress induit par les conséquences de la maladie sur la vie du patient dans deux tiers des cas, qui peut aller parfois jusqu'au syndrome dépressif.

En ce qui concerne l'expérience thérapeutique actuelle, autre que celle évaluée, les traitements sont adaptés en fonction de la sévérité du psoriasis :

- Les topiques dermato-corticoïdes seules ou associées ou dérivés de la vitamine D adaptés au psoriasis léger, mais si le psoriasis est étendu, ils sont trop chronophages et surtout incompatibles avec la plupart des tenues vestimentaires, trop contraignants pour mener une vie normale, d'où une impossible observance.
- La photothérapie, grande inégalité d'accès sur le territoire. À raison de trois séances par semaine, c'est incompatible avec la plupart des vies actives ou scolaires.
- Les systémiques de première intention (méthotrexate, apremilast, ciclosporine) ont marqué un progrès dans la prise en charge du psoriasis, mais les effets secondaires sont très redoutés par les patients.
- Les biomédicaments ont révolutionné les traitements du psoriasis pour leur efficacité et leur facilité d'emploi. Cependant, ils observent de nombreux phénomènes d'échappement, d'où l'intérêt d'augmenter l'offre thérapeutique et de diversifier les solutions à proposer. Néanmoins, ils présentent un réel espoir dans la mesure où ils sont de plus en plus performants et permettent aux patients de mener la vie sociale et personnelle à laquelle ils aspirent.

La stratégie thérapeutique n'est pas toujours expliquée ou comprise. Procéder par essai peut conduire à redouter un nouvel échec, donc à se décourager et à se priver d'une solution satisfaisante, trop difficile à atteindre. C'est l'une des principales raisons pour laquelle ils doivent lutter pour éviter une attitude de résignation par rapport à leur maladie.

En ce qui concerne les principales attentes vis-à-vis d'une éventuelle nouvelle thérapeutique : la suppression des démangeaisons et la disparition des plaques contribueront à améliorer la vie personnelle et à restaurer l'image de soi. L'enjeu majeur est de bien contrôler le psoriasis par un traitement efficace, bien adapté, optimisé et compatible avec un projet de vie normale.

En ce qui concerne l'expérience avec le médicament évalué, l'observance est facilitée par une fréquence d'injection de quatre semaines au début, puis huit semaines. Cette fréquence appréciée permet d'oublier la maladie en créant une distanciation avec la maladie. Le traitement qui se présente sous forme préremplie est facile d'utilisation.

En synthèse, la maladie chronique affichante, grave, douloureuse et source de discrimination est confirmée par la résolution de l'OMS du 24 mai 2014. La gestion des démangeaisons, celle des plaques et l'altération de l'image de soi qui en découle ont un fort impact social, personnel et professionnel. Pour un psoriasis modéré à sévère, les traitements de première intention sont inappropriés car insuffisamment efficaces et tellement contraignants à utiliser qu'ils ne permettent pas de mener une vie normale. Par contre, un traitement comme le BIMZLEX qui allie efficacité et facilité d'emploi a toute la place dans la stratégie thérapeutique du traitement du psoriasis en plaques modéré et sévère.

Le questionnaire a été renseigné en s'alimentant via les appels téléphoniques, les échanges par mail et les réunions de partage d'expérience avec les patients et leur entourage.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.** - Merci Fatiha. Revenons à la discussion. S'il n'y a pas de question dans l'immédiat, je voudrais te demander, Bernard, où en est-on avec PSOBIOTEQ 2. Est-ce que cette étude va se poursuivre ? Peux-tu nous donner quelques informations là-dessus ? Nous en avons discuté un peu hier.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.** - Normalement, PSOBIOTEQ 2 se poursuit, mais cela se poursuivra d'autant plus facilement que la Commission de Transparence forcera un peu la main au laboratoire pour qu'ils transmettent bien les données. J'ai peur que si c'est le *board* académique de PSOBIOTEQ qui demande au laboratoire de bien vouloir fournir les données, cela n'ira pas très loin. C'est pour cela que dans mon rapport, j'avais insisté sur ce point. PSOBIOTEQ 2 a besoin aussi de l'aide de la Commission de Transparence. Cela fonctionne. Il y a toujours des entrées de données sur les anti-IL17 et anti-IL23 actuellement, mais c'est d'autant plus facile que si on est au laboratoire de le faire.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.** - Y a-t-il des questions, des commentaires ? Je crois que tu nous as convaincus. On va te demander de te déconnecter et te remercier

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.** - Merci à vous. Bonne fin de réunion. Au revoir.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.** - Ce dossier ne pose pas trop de problèmes. Nous proposons, avec le bureau, de suivre les propositions de Bernard, c'est-à-dire de restreindre notre

évaluation à la population définie clairement avec les autres interleukines, c'est-à-dire le psoriasis en plaques chronique sévère défini par un échec, réponse insuffisante, contre-indications ou intolérance à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non-biologiques, la photothérapie et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Dans ce contexte, on propose de suivre le SMR important, l'ASMR de niveau IV par rapport à COSENTYX et de proposer que les données puissent être récoltées et collectées dans l'étude académique observationnelle PSOBIOEQ 2. Il n'y a pas d'ISP.

S'il n'y a pas de commentaire, on va voter dans ce périmètre, l'ISP, SMR, l'ASMR et un SMR miroir.

Sandrine.

**Une chef de projet, pour la HAS.-** J'aurai un petit commentaire avant le rapport à l'étude PSOBIOEQ. Cela fait un certain temps que la Commission ne demande plus que les laboratoires participent à cette étude PSOBIOEQ. Pour SKYRIZI, on a été revu en juin dernier, on n'avait pas imposé la participation à PSOBIOEQ. La Commission avait simplement encouragé le laboratoire à y participer.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.-** Pour l'équité, on va encourager.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**M<sup>me</sup> GATTULLI, pour la HAS.-** Merci. Dans le périmètre restreint, nous avons :

- 17 voix pour une absence d'ISP
- 17 voix pour un SMR important ;
- 17 voix pour une ASMR IV versus COSENTYX ;
- 17 voix pour un SMR miroir insuffisant.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.-** Très bien. Est-ce qu'on adopte sur table ?

**M<sup>me</sup> GATTULLI, pour la HAS.-** J'ai cru entendre que oui, à confirmer.

**Une chef de projet, pour la HAS.-** Par ailleurs, pour l'ensemble des médicaments de la classe, il y a un statut de médicament d'exception. C'était pour vous faire acter ce point.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.-** Il y aura une fit. Merci beaucoup.