



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 mars 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. SKYRIZI – Examen – Extension d’indication

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous passons à SKYRIZI.

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

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous examinez la demande d’inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités de la spécialité SKYRIZI, le risankizumab, dans le cadre de son extension d’indication obtenue en novembre 2021 dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l’adulte qui a présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux. On est donc en deuxième ligne de traitement et plus. Je vais y revenir.

Le risankizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-interleukine-23. Il a déjà été évalué à deux reprises par la commission dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l’adulte qui nécessite un traitement systémique. Il a été admis au remboursement avec un SMR important et une ASMR IV dans cette indication.

Il y a aussi une petite information que je voulais vous dire avant de passer à la pathologie et à la stratégie. SKYRIZI est le second anti-interleukine-23 évalué par la commission de la transparence dans cette indication après le guselkumab, la spécialité TREMFYA, que vous avez vu il n’y a pas si longtemps, en mai 2021, qui a eu un SMR modéré et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique. Nous y reviendrons sans doute aussi.

Je voulais faire un petit point et vous parler un peu du rhumatisme psoriasique avant de détailler les données. Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire chronique associée systématiquement à un psoriasis en plaques, psoriasis qui peut d’ailleurs apparaître avant ou après les manifestations rhumatismales du rhumatisme.

Le rhumatisme psoriasique appartient à la famille des spondylarthrites et il a un tableau clinique et même radiologique assez polymorphe. On a des manifestations rhumatismales qui sont propres aux spondylarthrites avec principalement des arthrites périphériques. On peut aussi avoir des atteintes axiales, des enthésites ou des dactylites et tout cela peut exister isolément, successivement ou en association. Cela dépend des malades. On a aussi des manifestations extra-articulaires et extra-rhumatismales, avec notamment des atteintes cutanées, donc dans le cas présent un psoriasis cutané et/ou unguéal, mais on peut aussi avoir des atteintes et des maladies inflammatoires chroniques de l’intestin.

Le rhumatisme psoriasique évolue par poussées séparées par des périodes de rémission. Ces poussées sont indépendantes des poussées que l’on peut avoir sur les symptômes cutanés du psoriasis qui est associé. L’inflammation touche souvent les articulations des doigts, des pieds, mais cela peut aussi toucher les hanches, les genoux, la colonne vertébrale. Ce sont plus particulièrement les membres supérieurs qui sont atteints. On peut également avoir une douleur dorsale. Voilà un peu pour les symptômes.

Le pronostic est généralement plus favorable que celui que l’on peut avoir dans la polyarthrite rhumatoïde, par exemple, car cela touche moins d’articulations. Néanmoins, les articulations

peuvent aussi être lésées assez gravement notamment avec le temps, l'absence de traitement. L'inflammation persistante qu'il peut y avoir sur les articulations peut provoquer des déformations progressives et entraîner un handicap fonctionnel et un fort impact sur la qualité de vie notamment.

La prise en charge ne dépend plus vraiment du diagnostic de rhumatisme psoriasique, mais du phénotype clinique et de l'atteinte prédominante, c'est-à-dire selon qu'il s'agisse d'une atteinte périphérique prédominante ou une atteinte axiale prédominante. Cette prise en charge est similaire pour toutes les spondylarthrites.

Vous avez sur la slide un tableau qui résume la prise en charge du rhumatisme psoriasique avec une atteinte périphérique prédominante, parce que c'est dans ce cadre-là que nous nous situons, après échec d'un traitement symptomatique par anti-inflammatoires non stéroïdiens et éventuellement des injections de corticoïdes locaux.

En première ligne, mais c'est présenté chaque fois pour tous les dossiers du rhumatisme psoriasique que nous voyons, on utilise en première ligne un traitement de fond conventionnel, principalement le méthotrexate. En cas d'échec, on a différents médicaments, différentes classes thérapeutiques en deuxième ligne. On a les anti-TNF alpha qui sont disponibles, dont le premier a été vu en 2003 et que la commission a pris au remboursement avec un SMR important et une ASMR II, et qu'elle privilégie en première intention dès que l'on a un échec en traitement de fond conventionnel. On a aussi d'autres traitements biologiques, des anti-interleukines, anti-IL23, anti-IL12/23, anti-IL17, et on a des traitements de fond que l'on appelle synthétiques ciblés, à savoir les anti-JAK, XELJANZ et RINVOQ. Tous ces médicaments ont une AMM superposable aux anti-TNF, c'est-à-dire le traitement des patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique en échec d'au moins un traitement de fond.

Néanmoins, la commission a toujours recommandé que ces médicaments soient situés en troisième ligne et plus, c'est-à-dire après échec d'au moins un anti-TNF alpha du fait d'un recul beaucoup plus important avec les anti-TNF alpha et de l'absence de comparaison à ces médicaments dans les dossiers.

On a aussi OTEZLA, donc l'aprémilast, mais je n'en parle pas. Il est vraiment à utiliser quand les autres ne sont pas envisageables. C'est un peu particulier. Voilà pour la stratégie thérapeutique.

En ce qui concerne les données, le laboratoire a déposé les résultats de deux études cliniques de phase 3 qui étaient de méthodologie identique, deux études randomisées, contrôlées, versus placebo, en double aveugle, pendant 24 semaines, menées chez des patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique actif.

Il y avait l'étude KEEPSAKE-1 qui a inclus 964 patients en deuxième ligne. C'est-à-dire qu'ils étaient naïfs de traitement biologique, par exemple d'anti-TNF. Ils avaient uniquement reçu des traitements conventionnels, principalement le méthotrexate. On a l'étude KEEPSAKE-2, qui a été réalisée chez 443 patients dont à peu près 50 % étaient en deuxième ligne, donc naïfs de biologiques, et 46,5 % avaient reçu au moins un traitement biologique, un anti-TNF, et étaient donc en troisième ligne et plus.

Les études comportaient une phase de 24 semaines de traitement en double aveugle suivie d'une phase d'extension à long terme. Le risankizumab était administré par voie sous-cutanée à la dose de 150 milligrammes à S0, S4, puis toutes les 12 semaines. C'était conforme à l'AMM qui a été validée.

Je vais passer sur les caractéristiques démographiques. Elles étaient globalement comparables entre les groupes, que ce soit les caractéristiques démographiques ou cliniques. Il est à noter qu'on avait 20 % des patients qui avaient une atteinte axiale et un peu plus de la moitié qui avait un psoriasis actif associé. Dans l'étude KEEPsAKE-1, les patients avaient été précédemment traités par un traitement de fond conventionnel. C'était principalement du méthotrexate, à 96 %.

Dans l'étude KEEPsAKE-2, il y avait quasiment 40 % des patients qui avaient reçu un traitement conventionnel et 30 % des patients qui avaient reçu deux ou trois traitements conventionnels. Je l'ai déjà dit, 46,5 % avaient reçu au moins un traitement de fond biologique. Il s'agissait principalement des anti-TNF, pour 46 % d'entre eux.

Concernant l'efficacité, le critère de jugement principal était le pourcentage de patients répondeurs ACR 20 à la semaine 24. Cela représente une amélioration de 20 % des signes et symptômes de la maladie. Dans les deux études, on a eu une démonstration statistiquement significative de la supériorité du risankizumab par rapport au placebo sur ce critère de jugement principal. Vous voyez les pourcentages qui sont assez proches, avec des différences de 24 % et 24,5 % entre les groupes pour les deux études.

Il y avait également des critères de jugement secondaires hiérarchisés dans les deux études. Dans la première étude, KEEPsAKE-1, la supériorité du risankizumab a été démontrée sur le score de capacité fonctionnelle HAQ-DI, sur les scores d'atteinte cutanée unguéale, d'activité de la maladie ou de résolution des enthésites et des dactylites. Un autre critère de jugement secondaire était l'efficacité structurale, qui a eu un résultat non significatif. La hiérarchie s'est arrêtée et les critères suivants ont été considérés comme exploratoires, ce sont les critères de qualité de vie.

Dans l'étude KEEPsAKE-2, tous les critères de jugement secondaire hiérarchisés ont été positifs. Il y a eu une démonstration de la supériorité du risankizumab par rapport au placebo, notamment sur le score de capacité fonctionnelle, d'atteinte cutanée, d'activité de la maladie et de qualité de vie.

Je dis un petit mot sur la tolérance. Les données observées dans ces deux études sont globalement conformes à celles qui sont observées avec l'autre anti-IL23 et avec les données que nous avons vues dans l'indication psoriasis. Les effets indésirables les plus fréquents sont les infections des voies aériennes supérieures, les rhinopharyngites, les bronchites, les augmentations des transaminases. Il y avait aussi des effets indésirables généraux, à savoir des céphalées, nausées et vomissements. Aucun effet indésirable grave n'a concerné plus d'un patient. Quatre patients dans chaque groupe ont présenté au moins un événement indésirable ayant entraîné l'arrêt du traitement. On note principalement le gonflement du visage, la stéatose hépatique, l'augmentation des transaminases et de la bilirubine.

Parmi les effets indésirables d'intérêt, parmi les plus fréquents, on note des réactions d'hypersensibilité et des troubles hépatiques. Il n'y avait pas ou peu d'événements cardiovasculaires majeurs, de même qu'il y avait peu ou pas de tuberculose ou d'affection opportuniste ni de réaction anaphylactique et ces risques sont intégrés dans le PGR en tant que risques importants potentiels.

J'ai fait à peu près le tour. Il n'y a pas de contribution d'association de patients. Vous avez sur la slide la revendication du laboratoire, qui revendique donc un SMR modéré dans l'indication de l'AMM, une ASMR V, pas d'ISP et une place dans la stratégie thérapeutique après échec d'au moins un anti-TNF, donc en troisième ligne et plus, au même titre que TREMORA, finalement au même titre que la place dans la stratégie thérapeutique qui a été octroyée pour toutes les autres biothérapies dans cette indication hormis les anti-TNF.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci. Je pense qu'il ne devrait pas trop y avoir de problème pour ce médicament. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Je crois que vous avez été convaincant.

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'ai des questions, et Hugues aussi.

Michel Clanet, Vice-Président.- Pardon, je n'avais pas vu dans le chat.

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'ai une question de détail et une question plus générale. La question de détail est la suivante. Quand j'ai lu le document sur l'évolution des scores, il y a deux évolutions temporelles qui sont collées dans le document. À 24 semaines, il y a un rebond. En fait, ce sont les gens du groupe placebo qui passent à l'actif, je suppose. C'est ma première question.

Ensuite, comment se positionne ce dossier, en termes de qualité de données, par rapport aux petits copains ? Est-ce pareil, mieux ou moins bien ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je suis en train de chercher la réponse à votre première question. Je veux bien que vous me disiez à quel endroit du document vous avez vu cela.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est la figure 2 et la figure 1. Il y a deux éléments. Il y a l'ACR 20 à l'inclusion dans KEEPSAKE-1 pour la figure 1, et pour la figure 2, cela doit être KEEPSAKE-2. On voit très bien que les courbes se séparent et il y a tout d'un coup la courbe rouge du bas, qui je suppose doit être le placebo, qui remonte.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Tout à fait. Je ne l'ai pas précisé.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est bien cela ? Il y a eu un cross-over ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Tout à fait, excusez-moi, je ne l'ai pas précisé. À 24 semaines, tout le monde était sous risankizumab, d'où ce que vous appelez le rebond dans le groupe initial placebo.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Concernant ma deuxième question, comment est le dossier par rapport aux autres ? Est-il du même acabit ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, très clairement. Selon notre analyse, le dossier est très similaire aux autres dossiers, et notamment au dossier du premier anti-IL23, le guselkumab, que vous avez vu l'an dernier. On a un peu les mêmes limites :

- par le fait d'avoir un critère de jugement principal qui n'est pas très pertinent cliniquement, puisque c'est un objectif un peu modeste dans la mesure où cela ne représente qu'une amélioration de 20 % des signes et symptômes de la maladie ;
- par le fait que l'on n'ait pas de données comparatives aux autres anti-TNF alors que cette comparaison était possible, mais cela a été le cas à chaque fois pour tous les autres dossiers.

Malheureusement, nous n'avons pas de résultats sur une efficacité structurale, parce que le critère de jugement n'était pas significatif. Parfois, nous l'avons eu et parfois non. Cela dépendait des dossiers mais globalement, en termes de qualité et en termes de données et de quantité d'effet, c'est vraiment comparable.

Est-ce que je vous ai donné assez de détails ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, c'est bon. Merci.

Michel Clanet, Vice-Président.- Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'avais la même question que Serge à laquelle il vient d'être répondu concernant la quantité d'effet qui paraît quand même très modeste.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- On a une quantité d'effet qui est modeste par rapport au bras placebo et en plus, sur un critère de jugement principal qui représente un gain modeste, tout à fait, mais c'était exactement la même chose pour TREMFYA, par exemple, l'autre anti-IL23 dont je vous parlais. C'est aussi ce qui justifie que vous lui ayez octroyé un SMR modéré. Cela faisait partie de votre argumentaire. J'ai un petit tableau qui récapitule les conclusions sur toutes les biothérapies dont je vous ai parlé, à part les anti-TNF ainsi que les anti-JAK, avec un peu les principaux critères de jugement, c'est-à-dire ce que nous avons et ce que nous n'avons pas pour chaque dossier.

L'idée n'est pas de faire une comparaison une à une, sinon nous ne nous en sortirions pas. Si je peux attirer votre attention sur deux points, il y a deux dossiers parmi tous ceux-là qui ont eu un SMR important, à savoir TALTZ et RINVOO, que vous avez tout en bas. La commission leur a octroyé un SMR important parce que nous avons une comparaison par rapport aux anti-TNF. Certes, c'était une non-infériorité, mais nous avons quand même une comparaison. Pour le reste, ils ont tous eu un SMR modéré parce que la qualité des données et de la démonstration était assez faible et assez comparable entre les dossiers. Il y a une exception qui est OTEZLA, l'aprémilast, qui a eu un SMR faible, mais il y avait vraiment une efficacité très modeste. Il y avait d'autres limites donc je ne reviendrai pas dessus. Sinon, pour le reste, ils sont tous comparables.

Michel Clanet, Vice-Président.- Le seul point que nous avons remarqué entre TREMFYA et SKYRIZI est l'effet structural que l'on voit, mais uniquement en deuxième ligne avec TREMFYA.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est vrai qu'il y a cette petite différence. Si on regarde vraiment de très près on peut toujours trouver des petites différences, c'est sûr. Néanmoins, vous l'avez dit, la démonstration sur l'effet structural n'a été faite qu'en deuxième ligne pour TREMFYA et elle a été faite pour une posologie qui n'était pas la posologie principale de l'utilisation de TREMFYA, ce qui est quand même un peu limitant. Si on regarde d'autres dossiers comme XELJANZ, un anti-JAK, il n'y avait pas non plus d'effet structural et la commission a octroyé un SMR modéré. Je ne suis pas sûr que ce soit un critère pour donner un SMR faible et pour le différencier de TREMFYA. Je ne suis pas sûr que ce soit suffisant.

Michel Clanet, Vice-Président.- Avez-vous des questions ou d'autres commentaires ? Sylvie ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- J'hésitais à vous embêter avec ma question. Quel est l'intérêt de développer un médicament comme celui-là qui répète les précédents ? C'est peut-être idiot, comme question. C'est commercial ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je n'ai pas la réponse à votre question.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- C'est peut-être que ce médicament a d'autres indications par ailleurs et qu'ils veulent compléter les indications du médicament. J'ai peut-être mal écouté au début.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, il est indiqué dans le psoriasis donc ils veulent compléter. Ils veulent aussi avoir cette indication comme le petit copain, je pense. Il y a un intérêt à avoir d'autres classes thérapeutiques que les anti-TNF parce qu'il y a des phénomènes d'échappement. Après, quant à avoir X anti-IL-23, je ne sais pas. Je ne saurais pas vous répondre.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- D'accord, merci.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je ne vois ni main levée ni rien dans le tchat, donc je crois que nous pouvons voter. Il faut voter le SMR, l'ASMR et l'ISP. Il n'y a pas d'ISP, et la proposition était d'un SMR modéré et une ASMR V.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Le laboratoire ne demandait pas l'ISP, je crois.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ils ne demandent pas d'ISP.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien. Nous ne votons que le SMR et l'ASMR. C'est plus facile.

(C'est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Compte tenu du nombre de présents et de son statut, Madame Eiden ne prend pas part au vote. Nous avons 22 voix pour un SMR modéré et 22 voix pour une ASMR V. C'est donc un SMR modéré et une ASMR V.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous pouvons l'adopter sur table, je pense.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- De notre côté, oui.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien.

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