



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 octobre 2023

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. OLUMIANT 2 — 4 mg (TT pelade sévère de l'adulte) (baricitinib) (CT-20292) — LILLY FRANCE — Examen — Extension d'indication

M. le Pr COCHAT, Président.- On va voir OLUMIANT. On va faire rentrer Madame Sbidian uniquement.

(D^r Emilie Sbidian rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Madame Sbidian, on vous fait entrer pour un dossier qu'on va malheureusement devoir voir rapidement, qui est OLUMIANT dans le traitement de la pelade sévère de l'adulte. Je passe la parole au chef de projet. Ensuite, on vous passera la parole. Merci à tous les deux d'être concis, si c'est possible.

Un chef de projet pour la HAS.- On va essayer. Merci Pierre. Vous allez examiner la demande d'inscription d'OLUMIANT au dosage 2 milligrammes et 4 milligrammes sur les listes Sécurité sociale et sur les listes Collectivités dans l'indication du traitement de la pelade sévère de l'adulte.

Concernant la posologie, la dose recommandée est de 4 milligrammes une fois par jour et une diminution de la dose à 2 milligrammes par jour doit être envisagée pour les patients dont l'activité de la maladie est contrôlée de façon durable. Une dose de 2 milligrammes par jour est également recommandée pour les patients à risque, que nous avons déjà citée précédemment dans la réévaluation.

Pour cette extension d'indication, le laboratoire revendique un SMR important dans le périmètre de l'AMM, une ASMR de niveau IV dans la stratégie de prise en charge, et pas d'ISP.

Je vais passer la parole au Professeur Sbidian pour vous décrire la stratégie thérapeutique actuelle.

M^{me} le Dr SBIDIAN.- Très rapidement la pelade, c'est une maladie inflammatoire dysimmunitaire, une prévalence à 2 %. Je n'en sais pas plus pour les formes sévères qui sont concernées par cette indication. Le diagnostic est clinique, avec des facteurs associés à une forme sévère qui ont été identifiés sur la survenue à un âge précoce, une perte importante de cheveux, une atteinte unguéale et des troubles auto-immuns concomitants, comme des dysthyroïdies ou comme la présence d'un vitiligo. C'est une maladie qui a un impact négatif significatif sur la qualité de vie des patients, avec un retentissement sur leur santé psychologique et leur vie sociale.

Par rapport à la stratégie thérapeutique. Il n'y a pas de médicament avec une AMM dans cette indication. En pratique, il est utilisé des traitements topiques à base de corticoïdes et de dermocorticoïdes, de classe très forte, pour les formes les plus limitées. Parfois, l'injection de corticoïdes dans les plaques elles-mêmes en sous-cutané, et des corticothérapies systémiques, 1 milligramme/kilo sur plusieurs mois, voire dans certains centres, des bolus de corticoïdes quand la pelade est trop importante, avec une chute quasi totale de tous les cheveux. Également le méthotrexate est utilisé.

Une revue Cochrane réalisée en 2008, donc il y a un certain temps, ne montre pas d'évaluation et pas de traitement dont l'évaluation a fait l'objet d'un niveau de preuve confortable. Une étude publiée récemment par un essai académique français a évalué la combinaison méthotrexate plus prednisone au méthotrexate seul. Elle a mis en évidence une meilleure efficacité de l'association des deux traitements.

Il n'y a pas de recommandations non plus des sociétés savantes, donc un besoin médical non couvert pour cette maladie.

Un chef de projet pour la HAS. - Merci. Concernant les données disponibles, la demande du laboratoire repose principalement sur les résultats des deux études JAHO et JAIR. Il s'agissait de deux études de phase III comparatives, randomisées, en double aveugle et multicentriques, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du baricitinib aux deux dosages *versus* placebo, et en termes de pourcentage de patients répondeurs au score SALT inférieur ou égal à 20, à la semaine 36, chez des patients adultes atteints de pelade sévère à très sévère. Le score SALT est un score de sévérité prenant en compte la perte de cheveux et la surface. Il est coté de zéro pour aucune perte de cheveux à 100 pour une perte complète.

Pendant l'étude, les patients pouvaient recevoir des dermocorticoïdes et des inhibiteurs de calcineurine, tel que le tacrolimus.

Au niveau de la population incluse dans les études, les patients étaient des adultes âgés de 18 à 60 ans pour les hommes, et de 18 à 70 ans pour les femmes, afin d'éviter tout facteur de confusion avec la calvitie. Les patients devaient avoir un épisode actuel de pelade sévère à très sévère.

Au niveau des critères de jugement, le critère de jugement principal, comme je vous l'ai dit, c'était le pourcentage de patients ayant un score SALT inférieur ou égal à 20 à la semaine 36, et correspondant à 80 % ou plus de repousse du cuir chevelu. Au niveau des critères de jugement secondaires hiérarchisés, ils étaient nombreux. Il y avait notamment l'amélioration d'au moins 90 % de l'atteinte du cuir chevelu, un critère plus strict représentant une couverture presque complète du cuir chevelu par rapport à l'inclusion. Il y avait également des critères pour évaluer l'atteinte des sourcils et des cils, évalués par le clinicien et l'atteinte du cuir chevelu apprécié par le patient.

Pour vous présenter rapidement les résultats : dans l'étude JAHO, le baricitinib, 4 milligrammes et 2 milligrammes ont été supérieurs au placebo, avec des différences respectives de l'ordre de 30 % et 16 %. Concernant les critères de jugement secondaire hiérarchisés, le baricitinib 4 milligrammes a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaire hiérarchisés, tandis que le baricitinib 2 milligrammes était supérieur au placebo sur sept des dix critères de jugement secondaire hiérarchisés.

Dans l'étude JAIR, on retrouve des résultats homogènes sur le critère de jugement principal, avec des différences respectives de l'ordre de 30 % et 15 % en faveur des dosages 4 milligrammes et 2 milligrammes respectivement. Pour les critères de jugement secondaire hiérarchisés, le baricitinib 4 milligrammes a été supérieur au placebo sur sept des dix critères de jugement secondaire hiérarchisés, tandis que le baricitinib 2 milligrammes a été supérieur

au placebo uniquement sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé, qui était l'atteinte du cuir chevelu apprécié par le patient.

Je vais peut-être relaisser la parole au Professeur Sbidian si elle souhaite présenter les messages clés de son rapport ou rebondir sur certaines données.

M^{me} le Dr SBIDIAN. - Là encore, très rapidement, c'est le premier traitement qui est évalué, qui a fait l'objet d'essais randomisés bien conduits. Par rapport à l'essai académique dont je vous ai parlé, à la taille d'effet qu'ils avaient mis en évidence sur l'association corticoïdes méthotrexate avec le même critère de jugement, le SALT inférieur à 10, la taille d'effet a été à peu près similaire à celle que l'on vient de vous présenter, mais après un an de traitement. On a aussi les recommandations du PRAC, et les risques identifiés que l'on a listés toute la matinée. De l'autre côté, on a une corticothérapie générale pendant plusieurs mois, des bolus de corticoïdes. On est exposé aux mêmes risques infectieux et aux risques cardiovasculaires.

Là encore, la population n'est pas celle des patients atteints de rhumatismes inflammatoires, puisque l'on a des patients qui sont plus jeunes. La pelade n'est pas un facteur de risque cardiovasculaire indépendant, comme peut être la polyarthrite rhumatoïde. Là encore, c'est un apport important pour les patients atteints de ce type de pathologies s'ils restent dans leur indication de patients sévères, bien évidemment.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merd... a-t-il des questions ou des commentaires ? Jean-Christophe Mercier ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT. - Je voulais vous poser une question. Dans l'article du *New England*, on insiste sur le fait qu'il y a des essais en cours jusqu'à 200 semaines, c'est-à-dire quatre ans de recul. En fait, on a deux *timings* : le *timing* de l'essai qui est relativement court et qui juge de l'efficacité, et tous les inconvénients tardifs que nous avons examinés ce matin, ce qui fait que la balance bénéfice-risque est un peu compliquée. Sans vouloir couper les cheveux en quatre, si je peux m'exprimer ainsi, véritablement, le bénéfice esthétique par rapport aux risques est difficile à estimer. Qu'en pensez-vous ?

M^{me} le Dr SBIDIAN. - C'est toujours très compliqué ces études, ces *follow-up* à quatre ans. Il n'y a plus de bras comparateur, on n'a qu'un seul bras et deux patients exposés. Là encore, il faut recontextualiser, ce sont des patients qui vont recevoir des doses de corticoïde *per os*, voire des bolus assez régulièrement aussi pendant leur suivi. Or ça, ce n'est pas pris en compte dans les essais thérapeutiques.

Sur la survenue des risques cardiovasculaires, ce sont des risques qui sont à l'initiation des médicaments, puisqu'on joue sur les plaques d'athérome molles, un peu comme pour les autres biothérapies ciblées, ce qui n'est pas le cas pour le cancer. Vous avez tout à fait raison, c'est un point d'attention qu'il faudra avoir. Mais sur les risques infectieux et/ou cardiovasculaires, ce sont des risques à l'initiation du traitement. Je pense qu'on a un recul. C'était 36 semaines, le critère de jugement principal, donc c'est plutôt confortable pour des risques aigus, à l'initiation des médicaments. Pour les risques de cancer, on sait à quel point c'est compliqué d'évaluer ces risques, même dans les études de pharmaco-épi avec une population qui prend en âge également.

Là, je n'ai pas de réponse plus précise à vous apporter.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Albert.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Tu viens de dire qu'ils gardaient tout de même leur corticothérapie à fortes doses. Donc avec ce médicament, on ne fait pas à l'économie de la corticothérapie ?

M^{me} le Dr SBIDIAN.- Si, pardon, j'ai dû mal m'exprimer. L'alternative de ce médicament, c'est une corticothérapie au long cours.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- D'accord, donc cela veut dire que le bénéfice supplémentaire, c'est aussi les effets secondaires des corticothérapies au long cours ;

M^{me} le Dr SBIDIAN.- Évités, parce que quand on prend le médicament, on arrête la corticothérapie.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Cela pèse encore plus sur le bénéfice de ce médicament, puisque les doses sont importantes.

M^{me} le Dr SBIDIAN.- Oui, des bolus. Après, la pratique est celle-ci. Je ne la partage pas vraiment, mais il y a des centres qui font des bolus de corticoïdes pour traiter les pelades. C'est problématique.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Merci. Je crois qu'il n'y a pas d'autres questions ou commentaires. La journée est finie pour vous avec nous. Merci beaucoup pour vos interventions. Bonne journée.

(D^r Émilie Sbidian quitte la séance)

M. le Pr COCHAT, Président.- Question ou commentaire complémentaire ? OK. Je propose que l'on passe au vote. Le Bureau proposait un SMR modéré, mais c'est vrai que cela peut discuter en indication de l'AMM, et une ASMR IV dans la prise en charge, puisqu'il n'y a pas de comparateur et que c'est le premier médicament qui a une AMM dans cette application. Jean-Christophe.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Oui, c'est une information que j'ai eu du mal à trouver justement, c'est le comparateur. On pouvait avoir des inhibiteurs de calcineurine ou des corticoïdes. J'ai bien compris qu'il n'y avait pas d'AMM, mais ce n'est pas non plus un argument suffisant.

M. le Pr COCHAT, Président.- On n'entend pas bien ce que tu dis, Jean-Christophe. Peux-tu répéter en te mettant près du micro s'il te plaît ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est une information que j'ai eu du mal à retrouver. C'est-à-dire que là-dessus, on pouvait être exposé aux corticoïdes et au tacrolimus, si j'ai bien compris dans le protocole. C'est considéré comme étant des comparateurs non pertinents, autrement dit, l'utilisation d'un placebo n'était pas déloyale ?

Un cheff de projet pour la HAS.- Pour plus de précisions dans l'étude, les traitements concomitants autorisés pour la pelade étaient les corticoïdes nasaux, ophtalmiques, ou inhalés, le finastéride, ou d'autres inhibiteurs de la 5 alpha réductase, le minoxidil oral ou topique et la solution ophtalmique de bimatoprost pour les cils, si la dose était stable à l'inclusion de l'étude.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Peux-tu nous confirmer qu'il n'y a pas de recommandation particulière pour cette pathologie ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non, ni consensus d'experts.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Le SMR, je ne vois pas pourquoi important, parce que c'est une avancée assez considérable avec l'élément souligné par Albert sur la réduction de la corticothérapie pour ceux qui l'utilisent. C'est peut-être discutable, mais cela peut être un point favorable. Jean-Christophe.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Réévaluation dans cinq ans ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, on peut le réévaluer dans cinq ans.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Réévaluation dans cinq ans ? Tout à fait, tu as raison, d'autant plus que les âges des patients peuvent exposer, dans certains cas, à des risques additionnels.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- La qualité de vie n'est pas exploratoire, elle n'a pas été évaluée du tout.

Un chef de projet pour la HAS.- Si elle était prévue, mais de façon exploratoire.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Ce qui est regrettable.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- On n'a aucune information dans le rapport.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, il n'y a pas d'information. Je vous propose de passer au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. le Dr LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y avait l'unanimité. Vous avez voté SMR important et ASMR IV.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci.