



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 juillet 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. STELARA 45 - 90 mg — Examen — Extension d'indication

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.**- Il n'y a pas de déport pour ce dossier.

**M<sup>me</sup> DEGOS, Présidente.**- C'est [REDACTED], Bernard Guillot et une association de patients. Nous avons 15 minutes.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Vous voyez une demande d'inscription Sécurité sociale et collectivités dans l'extension des indications de l'AMM de Stelara, ustékinumab, dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant âgé de 6 ans et plus en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou photothérapie.

Cette indication a déjà été obtenue précédemment chez l'adulte et l'adolescent et entre dans le cadre d'un développement pédiatrique.

Le laboratoire revendique un SMR important dans l'ensemble de l'indication de l'AMM, un ISP et une ASMR IV dans la prise en charge.

**M<sup>me</sup> DEGOS, Présidente.**- Qu'est-ce qu'il avait eu chez l'adulte ?

[REDACTED], **pour la HAS.**- IV versus étanercept.

**M<sup>me</sup> KONE, pour la HAS.**- Ils avaient une étude montrant la supériorité.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Je l'ai mis dans une diapositive après.

**M<sup>me</sup> DEGOS, Présidente.**- Excusez-moi.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Les principaux arguments pour cette demande sont le schéma d'administration toutes les 12 semaines pour le traitement d'entretien versus une ou deux injections par semaine pour Enbrel en fonction de l'âge et toutes les deux semaines pour Humira. Ils basent leur argumentation sur l'amélioration de la qualité de vie et le peu d'alternatives disponibles chez l'enfant.

Chez l'adolescent et l'adulte, le Service Médical Rendu était considéré important, uniquement dans une population restreinte aux formes chroniques sévères définies par un échec, une réponse insuffisante, une contre-indication ou une intolérance à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie, et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Il y a une différence entre les adolescents et les adultes. Pour l'adulte, il avait été voté un SMR insuffisant dans l'indication miroir, les autres formes ne répondant pas aux critères. Il n'y avait pas eu d'ISP, du fait des incertitudes sur l'efficacité et l'intolérance à long terme.

Chez l'adolescent, c'était une ASMR V dans la stratégie thérapeutique. Nous n'avions que des études versus placebo. Pour l'adulte, une ASMR IV versus Enbrel en raison d'une démonstration de supériorité versus étanercept.

Pour les comparateurs, chez l'enfant, nous ne disposons que de deux médicaments, Enbrel et Humira. Enbrel à partir de 6 ans et Humira, à partir de 4 ans. Pour les deux médicaments, le SMR avait été considéré important dans le même périmètre que précédemment défini pour l'adulte et l'adolescent pour Stelara.

Il n'y avait pas non plus d'ISP. Pour Enbrel, c'était une ASMR IV, formulée d'une façon un peu particulière. Il avait été dit que l'extension ne modifiait pas l'ASMR IV obtenue chez l'adulte. Pour Humira, c'était une ASMR V dans la stratégie thérapeutique.

La demande du laboratoire repose sur une étude, CASMUS Jr d'efficacité non comparative, en raison de la rareté de la maladie chez l'enfant. En effet, la population cible est estimée à moins de 50 patients. Les résultats sont donc descriptifs. Les patients inclus nécessitent un traitement systémique, soit déjà traité en systémique ou en échec des traitements topiques.

La demande repose également sur les données de pharmacocinétique comparatives versus les données chez l'adolescent. La demande repose également sur l'expérience que nous avons déjà de Stelara chez l'adolescent et l'adulte, pour lesquels nous avons des données comparatives versus placebo chez l'adolescent et versus placebo et étanercept chez l'adulte.

Pour l'étude CADMUS Jr, 44 patients ont été inclus avec un âge moyen de 9,5 ans, majoritairement des filles, 61 %. Le PGA était modéré pour 65,9 % des patients et sévères pour 32. Les antécédents de traitement étaient principalement les topiques, pour 98 % des patients. La photothérapie, pour 34 % et dans une moindre mesure, pour les traitements systémiques non biologiques, 18 %, et les traitements systémiques biologiques, 5 %. À noter qu'au cours de l'étude, les patients ne pouvaient pas avoir de traitement systémique par corticoïdes.

Le critère du jugement principal était la réponse PGA 01 à S12. Un taux de 77,3 % a été obtenu. Pour les autres critères classiquement utilisés pour les études pour le psoriasis, la réponse PASI 75 avec un pourcentage de 84,1 %. Le PASI 70, 63,6 % et il y avait également un score de qualité de vie CDLQI, à l'inclusion, il était de 8,1 et à S12, il y avait une variation de moins 6, 3. Ces réponses étaient maintenues jusqu'à 52 semaines. Elles sont comparables à ce qui avait été obtenu chez l'adolescent et l'adulte.

M<sup>me</sup> CLANET.- Faites avancer les diapositives, sinon, ce n'est pas la peine.

M<sup>me</sup> KONE, pour la HAS.- Tes diapositives sont bloquées. Nous ne sommes que sur la deuxième.

[REDACTED], pour la HAS.- Pourtant, je les fais avancer.

M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.- Élisabeth, peux-tu les mettre dans le tchat ?

**M<sup>me</sup> DEGOS, Présidente.**- Vous les envoyez par mail. Nous donnons la parole à Bernard.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- [REDACTED] a dit beaucoup de choses. Il est dommage de ne pas avoir vu les diapositives. Le psoriasis des enfants est une occurrence rare par rapport aux adultes. Nous sommes ennuyés pour les traiter, parce que nous avons peu de médicaments avec AMM. Le méthotrexate ne l'a pas. Le seul qui a l'AMM, c'est les rétinoïdes, qui n'est pas le best-of. Et les traitements atopiques, la photothérapie. Nous sommes contents d'avoir les biothérapies. Nous avons étanercept à partir de 6 ans et nous avons déjà le Stelara, mais à partir de 12 ans, ils demandent l'extension d'indication à partir de 6 ans. C'est une bonne chose pour les enfants.

**M<sup>me</sup> DEGOS, Présidente.**- Pouvez-vous supprimer les caméras pour bien entendre Bernard ?

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Et couper les micros. [REDACTED].

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Le dossier, c'est une étude non comparative, puisque c'est une population relativement faible. C'est CADMUS Jr. Nous avons fait l'extension chez l'adolescent à partir de 12 ans. Les résultats sur le critère de jugement principal, le PGA 0/1, 50% ou presque. La quantité d'effets que l'on obtient est la même globalement avec Stelara, quelle que soit la population, adolescents ou adultes. Nous sommes rassurés par cela.

Au niveau de la pharmacocinétique, la comparaison ajustée à la dose est comparable à celle de l'adolescent.

Pour ce qui est des effets secondaires, toujours chez l'enfant, dans l'immédiat et dans la durée de l'étude, nous ne voyons pas de nouveaux signaux. Quand nous traitons un psoriasis à 6 ans, il y a des chances qu'à 50 ans, il ait encore eu du Stelara par biothérapie et nous ne savons pas ce qui va se passer. Il y a le problème quand on commence à traiter des patients très tôt avec des molécules sur lesquelles nous avons un peu de recul, relativement récentes.

Pour ma part, le SMR est important. C'est une biothérapie qui a une quantité d'effets significative pour traiter l'enfant dans une situation démunie. Pour l'ASMR IV, il n'y a pas de raison. C'est comme l'extension pour l'adolescent. Il faut laisser une ASMR V.

L'ISP, je ne suis pas favorable non plus. Toutes les 12 semaines, d'accord, mais ce n'est pas le seul. Il y en a d'autres, notamment IL-23, toutes les 12 semaines.

Quand nous aurons fini la phase de visioconférence, nous allons revoir les données globales de Psobiosq, une espèce de cohorte de l'ensemble des gens qui ont reçu des biothérapies pour le psoriasis. Ce sera l'occasion de revoir peut-être le périmètre de l'indication, où nous sommes encore restrictifs, alors que la pratique n'est plus trop celle-là, et des ISP, si nous jugeons nécessaire de les revoir. Aujourd'hui, il n'y a pas de raison de voir l'ISP sur Stelara à partir de 6 ans, et il n'y a aucune raison de valoriser avec un IV par rapport à l'extension chez l'adolescent.

**M<sup>me</sup> DEGOS, Présidente.**- Tu suggères important, V sans ISP. Avez-vous des questions ou pouvons-nous passer au vote ? Je n'ai pas de commentaire, nous pouvons passer au vote.

**M<sup>me</sup> KONE, pour la HAS.**- Il y a une association de patients.

**M<sup>me</sup> SIMONIN.**- C'est l'association France Psoriasis. C'est une association agréée qui a recueilli des témoignages de parents d'enfants concernés, via les réseaux sociaux, la distribution du questionnaire.

Le fardeau de la maladie, en particulier chez les enfants, il y a un retentissement psychologique majeur par rapport à une image de soi en construction, un risque de déscolarisation, soit à cause des douleurs ou des moqueries, ou de stigmatisation dont ils font fréquemment l'objet. Il y a des risques de désocialisation précoce et d'un syndrome dépressif important.

Dans le cas des enfants, la maladie affecte l'entourage, les parents avec un sentiment de culpabilité, une difficulté à l'aider pour l'insertion dans la société, une incertitude pour l'avenir et des risques d'isolement importants.

Les attentes, c'est de bénéficier d'un traitement adapté, efficace et compatible avec le rythme de vie, vivre une enfance comme les autres, ne plus être stigmatisé, accéder à une scolarisation normale et avoir une vie relationnelle sans tabou, exercer les sports et activités de leur choix et se construire sans le fardeau de psoriasis.

L'expérience avec le médicament, la fréquence d'utilisation est appréciée par rapport aux autres biomédicaments, la rapidité de l'efficacité et du contrôle du psoriasis, qu'il soit cutané ou rhumatismal, la facilité d'utilisation et un effet maintenu jusqu'en fin de période. Il y a quelques effets indésirables, la sensation de fatigue.

Ils font un focus pour les enfants. Avant 10 ans, 0,7 % des enfants sont atteints de psoriasis avec une prévalence en augmentation de façon régulière jusqu'à 1 % à la fin de l'adolescence. Cela concerne près d'un quart des psoriasis. Le rhumatisme psoriasique qui survient dans 25 à 30 % des cas chez les adultes touche moins les jeunes, mais peut aller jusqu'à 5 %. Il est à prendre également.

En synthèse, chez l'enfant un psoriasis insuffisamment pris en charge peut conduire à la déscolarisation et la désocialisation, d'où en attente d'un médicament adapté. Ils sont dans l'espoir de reprendre une vie comme les autres.

**M<sup>me</sup> DECOFF, Présidente.**- Vous êtes au fait des questions. Nous pouvons passer au vote.

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

Résultat du vote :

Pas d'ISP : 17 voix

SMR important : 17 voix

ASMR V : 17 voix

Y a-t-il une opposition à l'adoption sur table ?

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Non, nous pouvons franchement l'adopter sur table. Pas de problème.

██████████, **pour la HAS.**- Je précise que le SMR est important uniquement dans la population restreinte des formes graves, telle que définie pour les autres médicaments.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Bien sûr. Il faut voter le miroir ?

██████████, **pour la HAS.**- Nous ne l'avons pas fait pour Humira et Enbrel.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Parfait

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