



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 avril 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.

Seul l'avis d

atoire

1. PSOBIOTEQ 1 - Examen

Pierre Cochat, le Président.- Monsieur Chosidow est là. On peut peut-être en profiter pour PSOBIOTEQ.

(Discussion hors PV)

Pierre Cochat, le Président.- J'ai tous les éléments et on peut faire entrer Monsieur Chosidow.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Il y a tout de même des déports sur ce dossier. Monsieur Brunet et Monsieur Blondon ne peuvent pas assister.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ok. On fait entrer Monsieur Chosidow.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Qui est auditionné dans le cadre de l'expertise sanitaire.

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour Monsieur Chosidow. Merci de nous consacrer un petit peu de temps pour l'évaluation des différents médicaments à travers PSOBIOTEQ. Nous allons d'abord écouter notre cheffe de projet. Ensuite, on vous donnera la parole, puis nous donnerons la parole au Professeur Bernard Guillot avant de discuter tous ensemble.

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui. Je vais vous partager une présentation. Vous évaluez aujourd'hui les quatre médicaments du psoriasis en plaques, qui sont des médicaments biologiques parmi lesquels trois anti-TNF (ENBREL, HUMIRA et REMICADE) et le premier des médicaments anti-interleukine (STELARA). Ces quatre médicaments ont la particularité d'être inclus dans l'étude post-inscription PSOBIOTEQ 1 et vous les examinez également dans le cadre des résultats intermédiaires à trois ans de cette étude PSOBIOTEQ.

Pour commencer, je vais vous donner quelques éléments de contexte. On vous présentera ensuite l'étude de PSOBIOTEQ avec une première partie présentée par le Professeur Olivier Chosidow en ce qui concerne la mise en place de cette étude et son protocole. Suite à cela, je vous présenterai les principaux résultats, qui concernent essentiellement les caractéristiques des patients à l'inclusion ainsi que quelques données complémentaires d'efficacité et de tolérance. Pour finir, Bernard vous présentera son rapport.

Initialement, la Commission de la Transparence avait considéré que ces médicaments avaient un service médical rendu dans une partie restreinte de l'indication, celle de l'AMM ciblant les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec des traitements systémiques non biologiques ou la PUVAthérapie et la population du SMR important ciblant uniquement les formes chroniques sévères définies par un échec, c'est-à-dire des patients non répondants avec une contre-indication ou intolérants à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non-biologiques tels que le méthotrexate, la ciclosporine, l'acitrétine et la photo thérapie, et comme deuxième condition une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important. Il y a une petite différence pour la spécialité ENBREL qui, étant inscrite uniquement aux collectivités, n'a pas été réévaluée. Le libellé est plus ancien et concerne les formes graves chroniques en échec à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.

Lors de ce premier examen dans les extensions d'indications au psoriasis en plaques de l'adulte, la commission avait assorti son avis d'une demande de mise en place d'une cohorte représentative de patients traités en France afin de préciser premièrement le profil exact des populations auxquelles serait prescrit le traitement (avec des informations concernant l'histoire de la maladie, les traitements antérieurs, les motivations et les objectifs des prescriptions, les éléments pratiques pris en considération pour définir un psoriasis grave et un échec thérapeutique en situation observationnelle). Un deuxième volet concernait l'évaluation temporelle du bénéfice avec un suivi de la cohorte pendant au moins cinq ans pour permettre de mieux appréhender le parcours du patient et l'intérêt des traitements dans la vraie vie sur quatre éléments : le maintien du bénéfice après plusieurs cures et la survenue d'un effet rebond, la stratégie thérapeutique, la toxicité à long terme et l'évolution de la qualité de vie).

Comme particularité, la commission avait souhaité que cette étude soit réalisée conjointement pour l'ensemble de ces spécialités et, par la suite, pour les autres médicaments biologiques qui sont arrivés dans le traitement du psoriasis en plaques. Je vais laisser la parole au Professeur Olivier Chosidow. Je vous mets une autre présentation.

Olivier Chosidow.- Chère chef de projet, Monsieur le Président, Bernard, mes chers collègues, merci de me donner l'opportunité de vous présenter à cette Commission de la Transparence l'organisation et les résultats de cette étude PSOBIOTEQ. Je suis dermatologue à l'Hôpital Henri Mondor, j'ai toujours été intéressé par la pharmacologie et la thérapeutique et j'ai été membre de la Commission de la Transparence. Je vais vous expliquer pourquoi je vous dis cela.

Cette étude PSOBIOTEQ se fait sous l'égide d'un collectif de dermatologues, aidés sur le plan logistique et organisationnel par le centre de pharmaco-épidémiologie, désormais la Pitié Salpêtrière, dirigé par Florence Tubach qui en assure la méthodologie. Je vais vous raconter une histoire abracadabrantesque tellement finalement et d'une certaine manière, nous avons eu beaucoup de chance. En 2009, j'avais quitté la Commission de la Transparence mais je ne connaissais bien la HAS. Je travaillais et je travaille toujours avec ce qui était à l'époque l'Agence du Médicament.

Nous avons déposé un PHRC pour des considérations de sécurité sanitaire puisque comme vous le savez sans doute, les anti-TNF au tout début et en tout cas dans la polyarthrite rhumatoïde étaient associés à un risque de cancer cutané. Il nous semblait qu'au cours du psoriasis, cet élément parmi d'autres était extrêmement important puisque les patients ayant un psoriasis sont traités par la photothérapie UVA/UVB, qui sont carcinogènes, et parfois reçoivent de la ciclosporine. Nous savons que l'association ciclosporine et photothérapie a un potentiel cocarcinogène important.

Le point de vue de la sécurité sanitaire, pour des médicaments qui étaient à l'époque extrêmement nouveaux, nous semblait intéressant et original. En parallèle, à la HAS et s'agissant de médicaments nouveaux, on demandait par principe une étude post-inscription. À l'époque, les industriels organisaient – comme c'est assez classique dans toutes les spécialités – des comités scientifiques avec des agences pour suivre si les médicaments prescrits respectaient l'AMM. Ils pouvaient ainsi revenir en réinscription avec un dossier. C'étaient donc deux études parallèles. Lorsque nous avons eu le PHRC et que nous avons été financés, c'est comme quand on rentre dans un appartement qu'on a acheté et qu'on

s'aperçoit ensuite que c'est trop petit ou qu'il y a des travaux à faire. Je m'étais dit que ce n'était pas possible et que nous n'allions jamais arriver au bout de ce PHRC avec deux études en parallèle. J'ai pris mon bâton de pèlerin et je suis allé voir la HAS ainsi que le Comité scientifique. Ce n'est pas du tout pour me valoriser mais cela a été une démarche très proactive. Finalement, on a réussi à fusionner les deux protocoles : le protocole PSOBIO PHRC, le protocole et le protocole Pso-TEQ post-AMM, sous l'égide de la HAS et de l'ANSM, pour fabriquer cette cohorte PSOBIOEQ.

Qui dit cohorte dit financements incroyables parce qu'évidemment, il y a toute une organisation de suivi, et on a voulu cette cohorte organisée de la manière suivante. Les industriels ont financé (à l'époque, quatre étaient impliqués pour un quart de chacun) à l'époque, l'ANSM avait le droit statutaire de financer des études qui étaient en partie financées par l'industriel. On a travaillé avec la HAS et nous avons souhaité, pour des raisons d'indépendance financière, que la Société Française de Dermatologie soit le tiers de confiance. L'AP-HP était le promoteur parce qu'il s'agissait d'un PHRC dont votre service travaille à l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris.

Comme je vous le disais, l'objectif principal de PSOBIOEQ était un objectif de sécurité sanitaire, ce qui ne nous empêchait pas d'être intéressés par la tolérance extra-carcinologique des produits. En parallèle, nous avions des critères de jugement pour évaluer l'efficacité en cohorte. Comme vous le savez, ce n'est pas tout à fait la vraie vie non plus et les patients sont tout de même sélectionnés. Toutefois, nous avons un suivi longitudinal en cohorte avec quand même une certaine puissance. Finalement, la HAS avait accepté l'idée – même si ce n'était pas tout à fait le cas au début – que l'on s'intéresse plus à des gros centres prescripteurs, qui nous semblaient le plus représentatifs des patients en termes de validité externe et que finalement, les « petits prescripteurs » devaient a priori autant respecter l'AMM que les « grands » – mais c'est un autre débat.

On avait évidemment des critères de jugement secondaires, en utilisant ce qui est maintenant assez commun dans cette approche : la survie, l'incidence des événements indésirables (avec toute une lourdeur à la fois est intéressante mais également réglementaire en termes de pharmacovigilance, qui coûte pas mal d'argent) et l'efficacité en termes d'extension, de PASI si tant est que l'on arrivait à les avoir et de suivi. Tout cela avait lieu le dans le cadre du soin sans surcoût majeur.

Comme vous le voyez sur ce graphe, il y a une étude PSOBIOEQ 1 avec 5 ans de suivi (+3, en réalité, puisqu'on avait des temps d'inclusion) et, je ne vais pas en parler aujourd'hui, mais les patients restent suivis dans la cohorte. On a appelé ça PSOBIOEQ 2 puisque comme vous le savez tout aussi bien que moi, d'autres produits biologiques sont désormais disponibles sur le marché.

Nous allons passer à l'état des lieux. Je ne vais pas détailler parce que je sais que Bernard va vous donner le résultat mais c'est simplement pour vous dire que dans cette cohorte, on avait au départ 38 centres avec presque 4 400 patients inclus et qu'aujourd'hui, 29 centres continuent à inclure. Ce sont près de 4 000 patients qui vont continuer à être suivis. Comme pour l'ensemble de la recherche clinique dans les pays occidentaux, la recherche clinique s'est arrêtée. Vous voyez qu'en 2020, le nombre de patients suivis a chuté drastiquement par rapport au nombre des années précédentes. Vous avez ici en rouge les nouveaux produits et

les autres en clair. Il y a les patients ayant reçu une biothérapie avec des traitements conventionnels. J'ai fait exprès d'envoyer mon PowerPoint au chef de projet afin que vous l'ayez dans vos documents et sur votre ordinateur.

On a une comparaison puisque l'idée de PSOBIOTEQ était de se conformer pas seulement à l'AMM mais à l'avis de la Commission de la Transparence, qui était plus restrictif. L'indication du remboursement était un échec des traitements conventionnels ciclosporine ou méthotrexate et de faire une espèce d'exposés/ non exposés considérant que méthotrexate et ciclosporine étaient pour les patients non exposés (avec un moindre risque carcinogène, notamment pour l'aspect psobio) et l'évolution de l'efficacité chez ces patients suivant la recommandation de la Commission de la Transparence de l'époque et recevant une biothérapie et une petite molécule puisque dans l'intervalle, l'APREMILAST a été disponible et y compris en ville. Même la délivrance des produits se fait désormais en ville, en tout cas pour les anti-TNF et pour le renouvellement.

Nous avons depuis toutes ces années – avec une charte qui a été cosignée par les partenaires industriels et par nous-mêmes comité scientifique – fait en sorte que l'on puisse faire des études ancillaires « indépendamment » du bon vouloir des industriels. Il y a une charge pour nous de leur donner les abstracts lorsque l'on présente à des congrès ainsi que les articles et je dois dire qu'ils ont joué le jeu. Je vous ai mis la première que nous avons publiée. Il a fallu du temps pour mettre en place la cohorte et pour produire la première étude ancillaire. Vous avez ici la liste de toutes les études ancillaires et jusqu'à présent, nous n'avons eu aucun blocage de la part des industriels, qui ont parfaitement joué le jeu. Il y a la survie, la prescription chez les petits PASI, l'évolution ainsi que le suivi et l'efficacité chez des patients obèses, l'optimisation chez des patients non répondeurs et voilà. C'est le type d'étude ancillaire que nous réalisons aujourd'hui. L'étude est actuellement juste publiée mais nous avons regardé s'il pouvait y avoir une différence de choix de prescription des prescripteurs en fonction de la date de commercialisation des produits. Derrière, il y a des campagnes marketing. L'objectif principal de PsoBio d'évaluation de la carcinogénéité est encore un projet et nous sommes en train de commencer à travailler sur les data.

Pour revenir à la complexité, ne regardez pas la deuxième partie mais simplement la première. On voit le suivi et la fin de l'engagement de la première partie, en 2021. Pour le suivi et pour la deuxième partie de PSOBIOTEQ – qui nous semble évidemment très important pour des raisons que je développerai tout à l'heure – la « contrainte » réglementaire est moins importante puisque pour les quatre premiers, il y avait une incitation extrêmement forte de la part des commissions – en tout cas des commissions précédentes, notamment mais pas seulement celle présidée par Loïc Guillevin et Gilles Bouvenot – pour que les laboratoires s'inscrivent dans la seule cohorte nationale pour produire des data post AMM.

Vous avez ici le calendrier des rapports tel que nous nous y sommes engagés avec un gros travail – et je les en remercie – de l'équipe de Florence Tubach pour les produire. Bernard va vous en faire la synthèse. Je me permets, puisque j'ai la parole, de donner un petit peu ma vision – et aussi celle de PSOBIOTEQ – un petit peu plus politique. L'objectif immédiat, je le partage avec vous, est de continuer jusqu'au bout pour respecter nos engagements, à la fois de responsabilité scientifique mais aussi de responsabilités réglementaires et contractuelles. Il y a une réduction du nombre de centres et le suivi à moyen terme est aussi mis en péril par les difficultés de financement puisque depuis peu, les industriels qui demandent un périmètre

de remboursement à la Commission de la Transparence et une évaluation du service médical rendu sont moins contraints – dans ce qu'ils entendent et dans ce qu'ils comprennent – que cela pouvait l'être au préalable. Ce registre tel qu'il est aujourd'hui et tel que nous le prévoyons, va nécessairement se fermer puisque certains industriels se retirent car ils ont une contrainte moins importante, alors même que de nouveaux produits, de nouveaux chefs de file et de nouvelles classes pharmacologiques apparaissent – dont on connaît moins bien le devenir en termes d'efficacité et de tolérance.

La deuxième chose qui m'a toujours semblé importante mais est peut-être quelque chose d'assez difficile à atteindre c'est que lors de la réinscription, on a tout de même une bonne expérience du médicament. Dans un monde idéal – y compris pour nous prescripteurs, il ne s'agit pas seulement du remboursement -les stratégies thérapeutiques devraient être modifiées. Je viens de décrire à Monsieur le Président de la Commission de Transparence et à la Présidente de la HAS nom du Centre de Preuves ainsi qu'à la DG de l'ANSM parce qu'il nous semble en tant que prescripteurs qu'il y a un hiatus dans le monde occidental entre des données qui sont issues des demandes d'AMM des industriels – avec souvent des très bonnes études randomisées, qui correspondent certes à des objectifs d'amélioration de la santé mais aussi à des objectifs de précision marketing des produits développés et la pratique. Il y a même un hiatus entre les stratégies thérapeutiques au fur et à mesure du temps puisque l'on connaît mieux les bénéfices, les risques et les coûts. Aussi, les stratégies devraient évoluer.

Pour faire évoluer les stratégies, même si les techniques de type méta-analyses en réseaux se sont bien améliorées et que pouvons maintenant arriver à positionner des médicaments les uns aux autres grâce à ces techniques, les data base sur lesquelles on se repose sont des essais randomisés de phase trois. Cela donne une précision plus importante de la quantité d'effets mais il me semble qu'y compris si on le place par rapport au placebo, cela ne donne pas une amélioration de la stratégie – en tout cas chez des patients plus tout-venant et qui ne correspondent pas à la validité externe des essais de phase trois. Il semble que ce type de cohorte devrait permettre de mieux positionner les médicaments les uns par rapport aux autres et, dans un monde idéal, pourquoi pas à rétroceder ou augmenter le SMR, l'ASMR, voire le prix du médicament par rapport aux cinq ans passés.

La deuxième chose, c'est qu'on est certes en Europe mais que génétiquement ou sur le plan de l'alimentation, de l'obésité ou des stratégies, les populations ne sont pas tout à fait les mêmes. Par exemple en Allemagne, on utilise depuis le fumarates. En France, depuis très longtemps, on utilise du méthotrexate et peut-être un petit peu moins la ciclosporine. Moi, il me semble que nous devrions avoir – non pas par souci d'équité mais par connaissance – un positionnement des autorités de santé en général identiques voire plus important vis-à-vis des nouveaux médicaments sur le marché, surtout si demain ou après-demain on les donne plus tôt dans les stratégies thérapeutiques. On va peut-être voir apparaître soit des effets secondaires, soit des résistances. Dans le développement de ce que je souhaite non pas de traitement personnalisés à l'individu mais de groupes homogènes de patients qui répondent ou qui ont des effets secondaires un petit peu superposables, il me semble que ce type d'approche de cohorte participent à la connaissance, bien au-delà des méta-analyses en réseaux.

Cela a été l'objet de la BU éditoriale que nous avons coécrit, notamment avec Robert Stern. Robert Stern est dermatologue à Boston et c'est le premier qui a montré le risque carcinogène

de la photothérapie chez les patients psoriasiques. En ces temps de Covid où la population pense malheureusement que la médecine est blanche ou noire, je défends – et je suis sûr que vous partagez ce point de vue – l'idée que la médecine est une science de l'incertitude et qu'au fond, on a besoin de toutes les vérités qui coexistent pour approcher la décision – ce qui n'est pas pareil que la vérité.

Dans les éléments de la décision thérapeutique et notamment dans le psoriasis, il y a bien sûr les essais randomisés, les méta-analyses en réseaux, des études populationnelles de type cohortes, des registres, des sous-groupes pharmacogénétiques, etc. C'est le tableau que l'on a fait. Il y a des études translationnelles ainsi que des études de type SNDS, qui ne sont pas non plus la panacée parce que l'on a 90 000 prescriptions. C'est l'ensemble de ces coexistences de vérités qui permettent de prendre une bonne décision thérapeutique, y compris à l'échelon des prescripteurs que sont les dermatologues, autant hospitaliers que de ville. Il me semble que cette cohorte devrait vivre plus longtemps et, j'espère, vous donner, vous donner les informations que vous attendez en tout cas pour PSOBIOTEQ. Voilà, j'en ai fini. J'espère que je n'ai pas été trop long. Sandrine, ça allait ?

Pierre Cochat, le Président.- Merci à vous. Nous allons donner la parole à Bernard Guillot.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Merci. Bonjour Olivier. Merci Monsieur le Président de me donner la parole. Moi, je vais compléter avec les résultats que vous avez dans le rapport qui vous a été adressé. Vous avez bien compris la logique de l'évaluation que l'on fait aujourd'hui. En 2002 – cela fait presque 20 ans – lors de l'arrivée des premières biothérapies dans le psoriasis, la Commission de Transparence avait souhaité jouer la prudence en restreignant le périmètre du remboursement par rapport à l'AMM et en mettant ces médicaments sous surveillance, ce qui paraissait tout à fait logique. PSOBIOTEQ est donc l'outil qui devait permettre d'apporter un certain nombre de réponses aux questions que se posait la commission concernant le profil exact des populations, l'évaluation temporelle du bénéfice, le risque de rebond, la stratégie thérapeutique, la toxicité à long terme etc. et je ne reviens pas dessus.

Aujourd'hui, si on lit les rapports d'étude qui ont été faits sur les quatre molécules d'intérêt pour aujourd'hui, on a une cohorte de 159 patients sous ENBREL, 68 sous REMICADE, 395 sous HUMIRA et 295 sous STELARA. Quand on regarde les profils patients, on s'aperçoit que le balancement des patients entre modérés, sévères et très sévères montre que 35 % à 45 % des patients sont modérés et que le reste sont des patients sévères ou très sévères dans les indications telles qu'elles ont été réalisées dans le cadre de la cohorte.

Pour ce qui est de la stratégie thérapeutique, on s'aperçoit que quel que soit le médicament utilisé, on retrouve l'utilisation de la photothérapie, de méthotrexate ou de ciclosporine dans des taux qui sont de l'ordre de 80 % à 90 % si l'on fait la sommation. Cet élément est respecté. D'autre part, si l'on voit les réponses thérapeutiques, il est intéressant de regarder les réponses à 6 mois et à 36 mois sur les deux critères que vous connaissez bien maintenant et qui sont le PASI 75 et le PASI 90. On s'aperçoit que globalement, l'efficacité a certes tendance à diminuer au fil du temps mais reste tout de même significative pour la plupart des médicaments. J'en veux pour preuve le PASI 75 de HUMIRA : à 6 mois, à 78 % et 78 % également à 36 mois. Pour le STELARA, 73,8 % à 6 mois et 75,4 % à 36 mois. Vous avez tous ces chiffres dans mon tableau et ils montrent le maintien de ces résultats. Si l'on regarde le

PASI 90, qui est tout de même un critère extrêmement astringent, on s'aperçoit également que l'on a des chiffres qui se maintiennent de 6 mois à 36 mois.

L'autre élément important et sur lequel je suis souvent interrogé, c'est le problème du rebond. On voit que la présence d'un rebond à l'arrêt du traitement, quel que soit le médicament utilisé, n'est observée que dans 0,3 % à 0,4 % des cas de patients traités par ces quatre molécules. Pour ce qui concerne les toxicités, je n'entre pas dans les détails des toxicités mais les événements indésirables graves liés au traitement représentent entre 5 % et 13 % des patients, ce qui est assez conforme à ce qui était connu dans les études contrôlées. Le taux de 13 % est observé avec le REMICADE qui est manifestement celui qui en aurait le plus, par rapport à l'ENBREL à 6,6 %, comme le HUMIRA à 6,6 % et le STELARA à 5,3. %.

Ce qui est également intéressant dans ces données observationnelles – avec les limites de l'observationnel et du caractère ouvert – c'est l'étude de qualité de vie. On s'aperçoit qu'il y a eu une amélioration de la qualité de vie de manière tout à fait significative à M6 et à M36, avec des améliorations de l'ordre de 60 % à 80 %. En général, ces améliorations se maintiennent parfaitement au fil du temps. Si l'on regarde les questions qui étaient posées par la Commission de Transparence au départ, on s'aperçoit qu'on peut être relativement tranquilisé sur le maintien de l'efficacité, sur l'absence du rebond et sur l'amélioration de la qualité de vie.

Je fais un tout petit focus sur les effets indésirables graves, puisque c'était un type de choc biologique au départ. On s'aperçoit que sur le plan cardiovasculaire, on observe dans la cohorte avec ENBREL un infarctus et une péricardite. Avec le REMICADE, on a une insuffisance cardiaque. Avec le HUMIRA, on a deux sténoses coronaires, avec le STELARA un infarctus et une hypertension artérielle. Sur les infections et infestations, à part avec le HUMIRA où il y en a 12 pour 364 malades, on est dans des chiffres en dessous de l'unité. Les réactions au site d'injection, c'est classique. Concernant les tumeurs, qui étaient une grande question posée dans le psoriasis, à cause des associations médicamenteuses au fil du temps, on retrouve sur 242 patients avec l'ENBREL sept tumeurs dont trois cutanées. Il n'y en a aucune avec REMICADE ni aucune avec HUMIRA sur 364 patients et deux avec STELARA où il s'agissait d'un cancer épidermoïde cutané et d'un mélanome. Là aussi, sur la carcinogénicité, vous voyez que l'on n'a pas de signaux inquiétants sur une surveillance tout de même déjà longue.

En conclusion, je dirais que le registre PSOBIOTEQ apporte des éléments observationnels sur les caractéristiques des malades de psoriasis traités en France. L'analyse du registre répond aux demandes de la commission. Concernant la population à traiter, elle est conforme à l'AMM. Ce sont les malades psoriasis modérés à sévères et elle est conforme à l'AMM même si ce n'est pas seulement les sévères comme indiqué dans le périmètre actuel du remboursement. Les patients sont tous en seconde ligne de traitement ou plus. Le taux de réponse thérapeutique est globalement conforme à ce qui avait été observé dans les études d'inscription contrôlées randomisées. Le maintien du bénéfice à long terme et variable selon les molécules mais on n'a aucun effet rebond à observer. Globalement, ce bénéfice se maintient à l'arrêt du traitement et dans les trois mois qui suivent. La qualité de vie est améliorée et ce de façon durable sous traitement. Concernant la toxicité, il n'apparaît pas d'événements inattendus sous traitement par rapport à ce qui était déjà connu avec l'utilisation de ces biothérapies.

Moi, j'aurais une conclusion qui sera sûrement amenée à être discutée. Bien sûr, on comprend bien la prudence de la Commission de Transparence en 2002 et les années suivantes, mais il semblerait aujourd'hui logique, compte tenu des modalités d'utilisation du produit et de l'absence d'apparition soit de signaux de perte d'efficacité soit de signaux de nouvelles manifestations de la tolérance, que l'on essaie de rapprocher le plus possible pour ces cas de produits les conditions du remboursement au libellé de l'AMM.

Bien entendu, pour ce qui est du SMR et l'ASMR, il sera à la commission de discuter de l'idée que le périmètre soit modifié ou non. Il n'y a pas vraiment de raison de changer ni le niveau de SMR ni le niveau d'ASMR compte tenu de ces résultats. Je pense qu'Olivier comme moi sommes à votre disposition pour répondre aux questions que vous auriez.

Pierre Cochat, le Président.- Merci beaucoup à tous les deux ans. On a une première question de Françoise Degos.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Bravo et merci pour ce beau travail collaboratif. Finalement, les dermatologues n'ont pas trop mal respectés les indications de l'AMM mais un petit peu moins celles de la transparence, si j'ai bien compris Je pense que c'est déjà un signe assez encourageant. La deuxième chose, c'est de constater que les réponses qui ont été observées sont à peu près semblables à celles des études contrôlées randomisées. Cela valide les études de vraie vie dans une pathologie relativement commune comme le psoriasis. Enfin, dernière question : j'ai bien vu la liste des publications mais quand la vraie publication de l'ensemble de ce travail ?

Olivier Chosidow.- Bonjour Françoise et excuse-moi de ne pas t'avoir salué. Je ne vois pas tout le monde mais je suis content de t'entendre. Merci pour des compliments. D'abord, il n'y a pas une seule publication pour l'ensemble des travaux puisqu'en fait, c'est n'est pas du salami slicing mais je veux dire qu'il y a un certain nombre de questions qui sont posées et le registre va y répondre. Effectivement, la question principale de la carcinogénicité notamment cutanée est en train d'être étudiées. De ce que nous avons l'impression de comprendre, il n'y a pas beaucoup de signaux positifs et c'est une excellente chose pour les patients et pour les médicaments – c'est peut-être une moins bonne chose pour le niveau de publication. Ce que nous essayons de le faire c'est, au fur et à mesure, d'enrichir les discussions ainsi que les idées et l'objet des publications. En effet, ce n'est pas toujours facile parce qu'il y a une grosse compétition internationale. Encore une fois, au-delà des publications – et Dieu sait si je souhaite que cette cohorte se traduise par ces éléments universitaires – je trouve que ce qui est important dans cette cohorte, c'est peut-être que l'on devrait positionner un petit peu mieux les médicaments. De ce point de vue, la conclusion de Bernard me sied assez bien. Aujourd'hui, il faut peut-être repositionner les stratégies thérapeutiques dans le psoriasis. Peut-être que demain ou après-demain, on utilisera un traitement très puissant dans une première cure avec un traitement d'entretien. Je vous rappelle que c'est une maladie chronique et qu'aujourd'hui les patients souhaitent avoir des psoriasis qui sont les moins importants possibles et qu'il est donc également important de trouver des traitements d'entretien – choses qui n'est pas faites par les industriels, évidemment.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. François Gueyffier.

François Gueyffier, membre de la CT.- Oui, bravo pour ce travail qui est effectivement

extrêmement impressionnant, intéressant et excitant. Merci à Bernard d'utiliser le terme « observationnel » et non pas « vie réelle » ou autres. Je me posais la question par rapport aux EPI que l'on a évoquées avec les médicaments relativement modernes du diabète, où l'on évoque l'idée de mélanger des études post-inscription et de la randomisation.

Est-ce qu'a posteriori, vous ne regrettez pas d'avoir eu cette ambition de proposer une randomisation des indications ? Est-ce que vous pensez que c'est quelque chose qui est vraiment compliqué et difficile au sein de ce paradigme des études post-inscription, qui posent le problème d'avoir des cohortes de patients traités différemment sans vraiment pouvoir les comparer en termes d'efficacité respective des médicaments ou en termes de ce qu'apportent ces biothérapies par rapport aux médicaments plus classiques.

Olivier Chosidow.- Tout d'abord, je partage tout à fait votre opinion sur le terme de études « observationnelles ». Les patients qui sont inclus dans PSOBIOSEQ sont sélectionnés mais ce ne sont pas non plus les patients des essais randomisés. Si j'ai bien compris, vous me posez la question par exemple de l'utilisation de scores de propension.

François Gueyffier, membre de la CT.- Non, surtout pas. Sur les scores de propension, il y a des techniques d'ajustement a posteriori qui permettraient effectivement de faire de la pseudo randomisation. L'idée, c'est plutôt que tant qu'à faire une cohorte, pourquoi ne pas faire une cohorte et randomiser ce qui correspond aux questions qui se posent encore après les essais randomisés antérieurs. Par exemple, vous dites que la question qui se pose maintenant, c'est si cette stratégie de biothérapie ne pourrait pas être positionnée en amont des vieilles indications ? Est-ce que à ce moment-là, il faudrait faire de la randomisation ?

Olivier Chosidow.- Je suis complètement d'accord sur les principes. Par exemple, on va donner un anti-TNF en toute première ligne ou très vite. Or, ne respectant pas les conditions de l'AMM, il faut aujourd'hui et sur le plan réglementaire repasser par l'ANSM, le CPP etc. Ce sont des choses et nous ne sommes plus de l'ordre d'une étude intégrée qui serait dans la cohorte des patients et dans le réseau que l'on a constitué. Mais c'est vrai que vous avez raison. La question c'est qu'en effet, on lutte pour que cette cohorte existe, à la fois parce que les leaders d'opinion incluent des patients dans des essais randomisés de phase trois qui ne peuvent dès lors plus participer à la cohorte ou qu'ils ont des dilemmes d'études dites observationnelles montées par les industriels où il a fallu parfois un petit peu taper du poing sur la table et où nous n'y sommes pas arrivés parce qu'il y a des pressions européennes. Si vous voulez, concernant l'existence même de cette cohorte, pour l'avoir portée a certes coûté beaucoup d'argent et c'est grâce à cela qu'elle existe encore aujourd'hui, mais ça a été très difficile.

Encore une fois et en tout cas jusqu'à ces dernières années, la HAS nous a énormément aidés dans ce sens où en France, il était fortement suggéré . C'était le message que donnait Anne D'Armon au préalable – de participer – pas comme un chantage mais parce que c'était une cohorte qui était considérée comme de qualité et dont les résultats allaient être suffisamment robustes pour pouvoir permettre un raisonnement au moment de leur inscription par les membres de la Commission de la Transparence. Je vous ai répondu ou pas tout à fait bien, ou ça va ? Je ne peux pas faire plus.

François Gueyffier, membre de la CT.- Ça va.

Olivier Chosidow.- Si vous voulez, je ne peux pas non plus tout réinventer à partir de la

cohorte. Je dois dire que c'est vrai que c'est un petit peu compliqué parce que c'est vrai qu'il y a une compétition. Chacun des investigateurs est aussi en compétition avec lui-même lorsqu'il est sollicité par les industriels. Je suis peut-être le seul ou l'un des rares qui participe à l'accord et qui n'ait pas de relation d'intérêt avec des entreprises pharmaceutiques. Je ne dis pas qu'il ne faut pas en avoir mais je dis simplement que quand on est un grand expert, c'est difficile de ne pas y participer.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Jean-Christophe Mercier.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je voulais vous féliciter pour cet exposé parce que véritablement, c'est la réussite d'un registre. Ce registre, vous avez pu le mener pendant un certain temps grâce effectivement à l'aide et au financement des industriels mais aussi à un PHRC et une tête pensante qui poursuivait une idée. Nous récemment suggéré de faire des registres pour les molécules innovantes qui étaient arrivées en accès précoce, par exemple les CAR T cells. Il y a plusieurs laboratoires derrière et c'est peut-être le modèle à suivre. Je vous remercie infiniment pour ce que vous avez fait parce que cela suggère un modèle pour d'autres molécules innovantes qui ne seraient sinon pas totalement suivies dans un registre qui se perdrait dans les limbes. Voilà, merci infiniment.

Olivier Chosidow.- Merci à vous. Pour les discussions, je vous fais court. Nous avons eu des discussions avec les directions juridiques de chacun des industriels. Chaque chose est compliquée et surtout pour la partie PSOBIOEQ 1. Il ne faut pas non plus se leurrer : je n'ai pas eu un pouvoir de conviction plus important que ce qu'aurait pu avoir certains de mes collègues, mais ce n'est pas ce qu'à un moment T il y a eu une bonne conjonction des astres – à la fois à la commission de la transparence qui a dit non, on n'allait pas faire des études et que c'était complètement absurde mais que nous allons monter dans la demande d'exigence scientifique en parallèle de l'exigence réglementaire. Ce n'était pas toujours facile. Moi, je ne me rappelle que quand j'étais à la transparence, nous demandions des post AMM mais nous n'avions pas les moyens de convaincre les industriels de faire des études post AMM qui soient intéressantes. Nous avons eu beaucoup de discussions juridiques et cela continue, mais également des discussions entre nous. Ce n'est pas facile de tenir tout le monde et les relations ne sont pas toujours bonnes d'un côté méthodologie et exigences. Tout cela est très compliqué mais in fine, c'est l'impression que c'est un modèle.

Je regrette un peu mais c'est aussi la vie aussi de la science – que cela s'arrête bientôt puisqu'aujourd'hui, les industriels ne veulent plus donner d'argent parce qu'ils n'y sont plus contraints. Toutes les nouvelles molécules – les anti N17 et les anti N1723 – c'est oui pour certains, non pour d'autres et certains nous disent qu'ils vont faire l'étude européenne. C'est un éclatement et pour en être le président, ce n'est pas un PHRC qui va permettre cela. Ce n'en est pas l'objectif non plus. C'est la HAS Et c'est le poids de chacun des médicaments en fonction du temps et de certaines sous-populations qui méritent peut-être mieux – les patients obèses, etc. – et tout ce qui n'a pas été fait dans les développements – comme les petits PASI. Il y a des questions en sous-groupe avec parfois des faiblesses méthodologiques, mais c'est mieux d'avoir des faiblesses méthodologiques et de pouvoir répondre à certaines questions – avec toutes les limites – que d'avoir des essais randomisés – encore une fois, je suis un défenseur des essais randomisés – très bien fait mais sur des populations qui ne sont pas applicables.

Je trouve que c'est un intermédiaire qui nous permet, avec les autres intermédiaires, de réfléchir à la décision. Moi, c'est cela qui m'importe. C'est de donner matière à penser à la décision – la décision thérapeutique la décision telle qu'on la fait à la Commission de Transparence, qui est une décision de mesure de mesure de l'impact dans la stratégie.

Pierre Cochat, le Président.- Merci Serge Kouzan.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, bonjour. Je voulais savoir si vous pouviez nous résumer en deux ou trois points quels sont pour vous les facteurs clés du succès d'un suivi post inscription.

Olivier Chosidow.- Je dresse là un tableau idyllique parce que j'ai envie de vous convaincre mais évidemment, vous imaginez bien que c'est parfois difficile. C'est un sujet très compétitif et il y a beaucoup d'argent et beaucoup d'industriels. Il nous a peut-être manqué une impulsion scientifique ou une unanimité de créativité scientifique. Il y a parfois une compétition mondiale sur le psoriasis. Il y a encore une revue générale qui vient de sortir dans le Lancet par Christopher Griffiths. Il y a tout le temps des essais randomisés qui sortent, c'est comme le mélanome. Moi je pense que la réussite, c'est aussi la créativité scientifique. C'est aussi une bonne organisation. Avec l'équipe de Florence Tubach, même si on a parfois eu des antagonismes, a fait un travail absolument formidable.

Moi, je voulais une biobanque mais malheureusement, ça n'a pas été fait. Aujourd'hui, si nous avions une biobanque, nous pourrions individualiser en plus des résultats cliniques des résultats biologiques de concordance. On est aussi parfois dans la difficulté – qui n'est pas spécifique à la France – de la bureaucratie et du temps qui pourrait être autorisés à remplir les CRS ainsi que des choses plus longues et où il y a un poids réglementaire sur la pharmacovigilance et pour des choses qui sont moins importantes. Du coup, on ne peut pas avoir un CRF plus long, ni une souplesse ou une application des patients plus importante. Demain, par des consciences de communautés de patients, peut-être que les patients rempliront eux-mêmes sur internet et participeront eux-mêmes à des essais ou à des études incluses dans les registres. On fait tous dix choses même temps. Un registre comme cela demande du temps, de la réflexion et du travail en profondeur. Je parle un petit peu comme un vieux parce que je commence à être vieux, malheureusement. Il faut arrêter de me faire parler, mais je veux dire qu'il faut du travail en profondeur ainsi que du lien. Moi, je n'ai pas réussi mais je voulais recruter quelqu'un qui nous fasse la bibliographie en permanence sur le psoriasis et qui nous aide à écrire des articles ainsi qu'à élaborer un draft de protocole. Il nous semblait que c'était quelqu'un comme ça qui nous fallait, qui n'était pas un *medical writer* mais un *medical scientist*, recteur. Ça, je pense que cela ne nous a manqué, et nous n'arrivons pas à le trouver. Cela fait trois ou quatre ans. On a trouvé des gens, cela ne connaît pas, et puis voilà. Toutefois, il y a des choses qui ont été réussies. Un petit peu.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Un dernier commentaire de Michel.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui. D'abord, bravo pour la cohorte. Cela me rappelle exactement ce que nous avons fait quand mon ami Christian Confavreux a mis en place l'Observatoire Français et de la Sclérose en Plaques, ce qui nous permet maintenant d'avoir 67 000 patients dans l'observatoire et d'avoir pu poser ce type de questions et d'avoir essayé de mettre en place des études, comme vous le savez. Il y a tout de même un sujet qui nous a

été toujours reproché, par nos amis épidémiologiste en particulier, et c'est la question que je vais vous poser. Dans la même période, quel est le dénominateur, c'est-à-dire combien de patients ont été traités par ce type de médicaments qui ne sont pas dans le registre ? Pour le deuxième sujet, vous y avez un petit peu fait allusion mais pas beaucoup. Quelle est la représentativité des malades dans votre cohorte, puisqu'elle représente essentiellement les patients pris en charge dans les centres qui sont les centres de référence ? Il y a certainement un grand nombre de patients traités par les dermatologues en-dehors de vos centres. La représentativité, qui a toujours été pour nous un sujet de discussion, n'est-elle pas également un sujet qu'il faut prendre en compte dans votre cohorte ?

Olivier Chosidow.- Très sincèrement, je crois que la question de la représentativité n'est pas majeure avec ces molécules. En réalité, les patients qui ont un psoriasis et qui ont été traités par ces molécules – y compris hors registres – sont des patients que l'on réfère. L'utilisation des biothérapies nécessite un savoir-faire et une organisation, en raison notamment des effets secondaires comme la tuberculose, qui plus est à l'hôpital de jour. Il y a quand même une approche qui me semble assez superposable. Le fait d'avoir raté des rares patients ou le patient année qui aura reçu une biothérapie dans un centre général ne me semble pas altérer la conclusion et la représentativité de la cohorte. Au fond, la majorité des centres actifs participent à la cohorte.

Après, il y a aussi un raisonnement tautologique. En réalité, on a inclus dans la cohorte que les patients qui sont souvent bien dans l'AMM. Il y a peut-être des patients hors cohorte qui correspondent à des patients que l'on doit traiter, mais que nous ne mettons pas dans la cohorte parce que justement, on connaît le but de la cohorte. C'est sûr que cela ne correspond pas à 100 % à l'ensemble des patients.

Après, sur le dénominateur, je n'ai pas en tête les chiffres précis. Je dirais que plus on s'avance avec une nouvelle molécule, plus il y a une forme d'exhaustivité. Plus les molécules sont anciennes, plus il va y avoir des patients qui vont sortir de la cohorte et plus les molécules sont nouvelles, plus il y a un certain risque et plus on a envie de les surveiller. Plus les molécules sont jeunes et plus il y a une forme d'exhaustivité dans la cohorte, me semble-t-il. C'est sûr qu'aujourd'hui, il y a plein de patients qui reçoivent des anti-TNF pour un psoriasis et qui ne sont plus dans la cohorte. Ça, c'est clair.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Je tiens également à vous féliciter aussi pour cette EPI, qui est vraiment très chouette et qui est un bon modèle pour d'autres à venir. J'ai juste une petite question à vous et à Bernard. Vous avez mis au second plan les effets secondaires. Je suis moins convaincu que vous et je trouve qu'ils sont tout de même assez importants. J'ai juste une question d'ordre strictement médical. Est-ce que les patients qui ont présenté ces effets secondaires – très particuliers – avaient des facteurs de risques qui exposeraient à ces effets secondaires ? Certains étaient-ils prévisibles ou pas ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Les effets secondaires cardiovasculaires font partie des signaux de vigilance que l'on a avec les biothérapies, que ce soit les anti-TNF ou les anti (*inaudible 1 :19 :21*). Tu as vu que les chiffres observés dans la cohorte sont relativement faibles, mais il y a sûrement un biais d'inclusion dans la biothérapie. Effectivement, les patients sont souvent récusés pour des biothérapies s'il y a un problème cardiaque. Après, avec le problème des tumeurs, il est intéressant de voir que l'on voit surtout des tumeurs cutanées

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

dont nous savons de toute façon qu'elles peuvent être en excès dans le psoriasis à cause de la photothérapie ou de la ciclosporine reçue avant ainsi que de la chronicité des lésions et souvent de l'âge du patient. Ce sont des signaux que l'on surveille et qui sont relativement contenus.

Ce que je trouve intéressant, c'est que la cohorte n'a pas permis d'observer de nouveaux signaux de tolérance qui n'auraient pas été identifiés par les études contrôlées randomisées. C'est cela qui est intéressant.

Olivier Chosidow.- Disons qu'il y a eu des signaux cardiovasculaires. Hervé Bachelez et l'équipe de l'AP-HP travaillaient dessus. Il y a eu des suicides sous BRODALUMAB mais cela a été arrêté très vite. Évidemment, les patients sont assez sélectionnés.

Pierre Cochat, le Président.- Ok, très bien. Merci beaucoup pour cette expertise et pour les réponses à nos questions. On vous remercie de vous déconnecter.

Olivier Chosidow.- Bien sûr. Au revoir.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. C'était un petit peu long, mais c'était quand même bien intéressant. Je suis désolé pour ceux à qui je n'ai pas donné la parole mais il fallait que l'on arrête. Est-ce que les questions sont toujours valides maintenant ? Jean-Pierre, par exemple ?

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Non, ce n'est pas la peine.

Pierre Cochat, le Président.- Françoise, tu faisais des commentaires sur HEPATER. Ok. Sandrine, tu veux redire un mot ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui, pour nous faire état des résultats de pharmacovigilance qui ont été actualisés puisque l'on a demandé aux laboratoires de compléter le rapport aux PSOBIOTEQ par les nouvelles données d'efficacité et de tolérance. Dans les plans de gestion des risques, il y a certes de nombreux effets indésirables qui ont été retirés de ces plans de gestion des risques au fur et à mesure des années mais on voit de façon homogène et pour tous ces produits des réactions démyélinisante qui ont été ajoutées dans les risques importants identifiés ainsi que des EI de types lympe comme risques importants potentiels. Spécialement pour les STELARA, il y avait aussi des dépressions et des risques suicidaires.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. L'idée du Bureau était finalement de ne rien changer.

Sarah Kone, pour la HAS.- Si, de changer le périmètre.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, le périmètre.

Sarah Kone, pour la HAS.- Mais pas les notes.

Pierre Cochat, le Président.- Voilà. Donc un SMR important.

Sarah Kone, pour la HAS.- SMR important dans l'indication de l'AMM, comme vous le propose Bernard, et pas un SMR important limité aux formes chroniques graves.

Pierre Cochat, le Président.- Non. Un SMR important dans l'indication de l'AMM.

Sarah Kone, pour la HAS.- Qui inclue les formes modérées. C'est la différence.

Pierre Cochat, le Président.- Tu peux peut-être la relire précisément, si tu l'as sous la main ?

Sarah Kone, pour la HAS.- L'indication ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Sarah Kone, pour la HAS.- Et du coup, comme on touche au SMR, il faudra aussi voter l'ISP. Dans un bout de l'indication, c'était insuffisant. L'indication exacte de l'AMM pour ENBREL c'est la même chose que pour REMICADE, HUMIRA et STELARA. C'est le « traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec ou de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVAthérapie ». C'est exactement le même libellé pour les quatre médicaments.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Il y a une toute petite ambiguïté sur ce libellé d'AMM et sur notre libellé de remboursement initial. Pour notre libellé de remboursement, il fallait que les patients aient eu deux ou trois traitements conventionnels avant de commencer une biothérapie. Là, dans l'AMM, ce n'est pas précisé. Il faut qu'ils soient en échec ou en situation d'intolérance aux autres traitements systémiques, mais il n'est pas stipulé qu'il faille qu'ils aient été en échec ou en intolérance à l'ensemble des traitements systémiques conventionnels. Moi, je crois qu'il faut se calquer sur l'AMM. De mon point de vue, cela veut bien dire en termes d'utilisation que l'on ouvre la porte au fait que cela vienne en seconde intention ou après de la ciclosporine – mais pas après du méthotrexate puis de la ciclosporine puis je ne sais pas quoi.

C'est juste pour que l'on soit bien clair sur ce sujet-là. Je crois que très clairement, dans la pratique et dans la réalité, impose deux voire trois traitements conventionnels à des patients alors qu'ils ont devant eux un traitement qui sont x fois plus puissant et au moins aussi bien tolérés ne me paraît pas très logique. Je pense qu'il faut vraiment bien rester sur le libellé de l'AMM mais je voulais que toute la commission soit bien consciente qu'au niveau des pratiques, cela changerait un petit peu la donne.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'accord. C'est sûr.

François Gueyffier, membre de la CT.- Merci. C'est quand même un petit peu particulier parce que là, on avait une restriction au-delà du remboursement d'après les essais comparatifs randomisés, j'imagine. On se sert d'études de « vraie vie » ou observationnelles, qui sont quand même bien sélectionnées et pas randomisées pour étendre à des populations – si j'ai bien compris, je ne connais pas le dossier initial – qui n'ont pas été vraiment étudiées par des études randomisées. Je voudrais juste que l'on précise ça. C'est bien le cas, Bernard ? Tu confirmes ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- En 2002, je n'étais pas là. Si mes souvenirs sont bons, je pense que dans les études, c'était du modéré à sévère dans les études elles-mêmes. Ce n'était

pas que du sévère. Le registre n'a fait que confirmer que l'utilisation par les dermatologues est aussi du modérée à sévère. Tu fais bien d'insister sur ce point mais je ne pense pas que l'on extrapole les données du sévère des études contrôlées randomisées à du modérée à sévère à cause de la cohorte. Le modéré à sévère était déjà compris dans l'AMM.

Sarah Kone, pour la HAS.- Tout à fait. Et pour répondre à François, les études avaient bien été faites chez des patients qui avaient un psoriasis modéré à sévère. Comme Olivier Chosidow vous l'a rappelé – et lui, il était en CT à cette période – c'est plutôt par principe de précaution. C'était à cause des lymphomes cutanés qui avaient été mis en évidence dans l'indication de la polyarthrite rhumatoïde que la commission avait décidé de surveiller ces médicaments et de restreindre le périmètre pour le mettre après échec de deux traitements systémiques et dans les formes sévères. Nous avons été plus restrictifs que l'AMM parce que l'on manquait de recul en termes d'efficacité et de tolérance.

Là, les études observationnelles de la cohorte PSOBIOTEQ permettent d'avoir un recul en termes d'efficacité et de tolérance. Elles montrent qu'il n'y a pas de signal de tolérance. Comme le chef de projet vous l'a rappelé, ce n'est pas uniquement basé sur les registres PSOBIOTEQ. Nous avons également pris en compte les données des registres nord-américain et les données de pharmacovigilance qui ont été récoltées par l'EMA et par l'ANSM. Nous avons pris en compte toutes les données et les PGR et tout était écrit dans le document.

Pierre Cochat, le Président.- Ok, merci. Jean-Pierre.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Oui. C'est une question à Bernard dans la logique d'extension d'indication. Quelle est la proportion de psoriasis modéré en deuxième ou troisième ligne, suivis en dehors des centres de référence qui ont participé à l'étude coopérative ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Là, tu me poses une colle. Je vais te donner un chiffre au doigt mouillé et je ne sais pas si cela a beaucoup de valeur. Comme l'a dit Olivier Chosidow, quand un patient a déjà eu un traitement conventionnel systémique et s'il est en échec, il est référé à un centre hospitalier. Je rappelle que de toute façon, la primo-prescription de ces biothérapie est une primo-prescriptions hospitalière. Je réponds de manière très détournée à ta question mais je pense que tu y trouveras ta réponse.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Non, tu as bien répondu. Donc il n'y a pas de risque de sur prescription lié au marketing des labos en première ligne.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Tant qu'on sommes en prescription initiale hospitalière, je pense que non.

Pierre Cochat, le Président.- A priori pas.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Cela nous est arrivé de récuser des patients qui étaient adressés pour une ligne en biothérapie en disant que non, il n'y avait pas de justification à faire de la biothérapie et qu'il fallait repartir dans telle direction. Si on a trop de modérés qui sont vraiment des petits modérés, j'imagine qu'ils seront recusés par les collègues.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Diane, tu veux commenter sur la population ?

Diane Braguer, membre de la CT.- Non. Je demandais simplement s'il le fait d'élargir aux formes modérées nous demandait de modifier la population cible.

Sarah Kone, pour la HAS.- Tout à fait.

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Diane Braguer, membre de la CT.- Pour l'évaluer.

Sarah Kone, pour la HAS.- Exactement. On va devoir calculer la part des formes modérées.

Pierre Cochat, le Président.- Ça va sûrement beaucoup augmenter. Sandrine ?

Le chef de projet, pour la HAS.- C'était pour préciser que les populations des études de phase trois étaient celles qui ont été retenues pour les AMM de ces produits. Ce sont des patients avec des formes modérées à sévères en échec des traitements conventionnels.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Françoise ?

François Degos, la Vice-Présidente.- Oui, toujours à Bernard. Dans ta pratique hospitalière avec la primo prescriptions hospitalière, quelle est la réelle proportion des modérés par rapport aux sévères ? Tout cela, c'est pour préciser la population cible.

Bernard Guillot, membre de la CT.- En hospitalier, on voit plus de sévères que de modérés. On va avoir deux sévères et un modéré, deux tiers un tiers.

François Degos, la Vice-Présidente.- Et dis-moi qu'en ville, ce serait moitié-moitié, tu penses ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- En ville, ils ne gèrent pas les sévères. Là aussi, ce sont des données un petit peu à la louche mais sur les psoriasis tout-venant, 50 % sont des cas légers et il reste 40 % à 50 % qui se partagent sur le modéré à sévère. Là, on va avoir 30 % de modéré et 20 % de sévères.

François Degos, la Vice-Présidente.- Et la totalité des psoriasis, cela fait combien de patients ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Ce sont 2 % de la population en générale en France, à peu près.

François Degos, la Vice-Présidente.- Ça fait beaucoup, ça.

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

Bernard Guillot, membre de la CT.- Oui, cela fait beaucoup de monde.

Pierre Cochat, le Président.- Aymeric ?

Aymeric Binard, membre de la CT.- J'ai juste besoin d'une précision, Bernard. Tu parlais d'échec des traitements systémiques mais en fait, ce que tu veux, c'est de mettre « échec d'au

moins un traitement systémique » quel qu'il soit, par rapport à ce qu'il y avait avant ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Oui, c'est une deuxième ligne sans préciser et pas une troisième ou une quatrième comme c'était précisé avant. Ça te choque ?

Aymeric Binard, membre de la CT.- Je ne sais pas. Ça dépend lequel est utilisé, quand même.

Bernard Guillot, membre de la CT.- La difficulté que l'on a c'est qu'en dehors du méthotrexate qui peut être poursuivi relativement longtemps et qui est à peu près toléré, on ne dépasse rarement un an avec la ciclosporine. On a un certain nombre de patients à qui cela a bousillé la fonction rénale et ce n'est quand même pas génial. L'acitrétine, c'est un très mauvais traitement du psoriasis en monothérapie sauf quelques formes cliniques particulières. Pour la photothérapie, on est limités en quantité d'irradiation. Le fait de poser ces trois médicaments successivement avant de commencer une biothérapie, je trouve que c'est très du Surtout, encore une fois (*inaudible 1 :32 :55*) est très supérieur.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Mais du coup, est-ce qu'il ne faut pas imposer que les gens soient en échec du méthotrexate ? En fait, cela me choque un petit peu de me dire qu'éventuellement, suivant la façon dont on le libelle, quelqu'un pourrait passer directement en biothérapie sans avoir essayé le méthotrexate.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Ou est-ce qu'il a eu de la ciclosporine, tu veux dire ?

Aymeric Binard, membre de la CT.- Par exemple, s'il a eu de la ciclosporine pour x raison liées à l'habitude du prescripteur et qu'il n'a pas eu de méthotrexate, je trouve cela dommage de passer au stade biothérapie s'il n'a pas essayé de méthotrexate.

Bernard Guillot, membre de la CT.- S'il n'a pas eu de méthotrexate, c'est parce qu'il avait une contre-indication ou que c'était une femme enceinte.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Oui. Je ne me rends pas compte de vos habitudes de prescription.

Pierre Cochat, le Président.- On peut peut-être le mentionner dans la stratégie, ça. S'il y a un consensus des sociétés savantes là-dessus, c'est peut-être quelque chose que l'on peut introduire.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Les recommandations pour la prise en charge du psoriasis ont été publiées il y a deux ou trois ans. Le premier traitement systémique proposé, c'est le méthotrexate.

Aymeric Binard, membre de la CT.- D'accord. C'est clair dans toutes les recommandations pour vous.

Pierre Cochat, le Président.- Ça, ça vaut le coup de le rappeler.

Sarah Kone, pour la HAS.- On peut l'écrire. On peut mettre « après échec d'au moins un traitement conventionnel, de préférence le méthotrexate ». Non ? On ne peut pas écrire clairement que c'est le méthotrexate ?

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

Bernard Guillot, membre de la CT.- Oui, ou mettre quelque part quelque chose sur un traitement systémique de première ligne qui, est le méthotrexate dans les recommandations françaises.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Vu l'élargissement possible, il faut s'assurer qu'ils aient eu du méthotrexate à un moment ou un autre temps.

Pierre Cochat, le Président.- Cela veut quand même dire que vous seriez d'accord tous les deux pour que ce soit un traitement de deuxième ligne après méthotrexate.

Bernard Guillot, membre de la CT.- On peut le libeller comme ça.

Pierre Cochat, le Président.- C'est un raccourci, mais cela veut dire que l'on peut être dans ce cas de figure et cela vous va.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Oui sauf que tu vois, Pierre, c'est finalement plus restrictif. Si quelqu'un a une contre-indication au méthotrexate, dans mon esprit, il faut (inaudible 1 : 34 :55) ou un anti-TNF.

Pierre Cochat, le Président.- Non, ce n'est pas ce que je voulais écrire comme stratégie mais c'était juste pour bien comprendre votre perception des choses. Il y a juste un dernier commentaire, une question de Michel à Sandrine.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui. Il y a 950 patients dans le registre et je voudrais savoir, dans la même période, combien de patients ayant un psoriasis ont reçu ce type de médicament pendant cette période. Cela va un petit peu dans le même sens prospectif que le commentaire qui suit de Jean-Pierre Thierry. Je crois qu'il serait ensuite important de suivre dans le SNDS les prescriptions anti-TNF dans cette indication. Cela me paraît tout à fait important et cela nous donnerait un petit peu une idée de la proportion de patients qui ont été inclus dans le registre. Deuxièmement, cela permettrait de voir ensuite comment se fait l'extension en fonction de l'ouverture que nous faisons.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Moi, je pense que c'est une idée totalement intéressante. Vous avez été plutôt indulgents avec la cohorte PSOBIOEQ. Effectivement, ce n'est pas un registre mais une cohorte. Il avait bien été souligné qu'il y avait eu un ensemble de difficultés. Finalement, si on regarde la taille de la cohorte, on peut aujourd'hui dire qu'elle est relativement modeste.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Elle aurait pu être plus grande.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je ne vais pas me tirer une balle dans le pied, ce n'est pas un problème, mais je crois que l'on a des données et que ces données sont fiables et interprétables. Toutefois, nous n'avons pas fini le travail. Je crois que l'étape suivante peut tout à fait être le SNDS, d'autant encore une fois que les primo prescriptions étant hospitalières, on a toutes les chances de les retrouver.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Surtout si on change le périmètre.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Oui.

Pierre Cochat, le Président.- Le chef de projet ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Voilà. Il est dit que le méthotrexate est le traitement de référence des formes étendues ou sévères de psoriasis. L'alternative est la ciclosporine, dont la durée de traitement est souvent limitée par la toxicité rénale et le risque d'hypertension artérielle. Les rétinoïdes et l'acitrétine ont un intérêt dans certaines formes cliniques notamment les formes diffuses ou en association à la photothérapie. En cas d'échec ou d'intolérance à ces traitements systémiques de première ligne, les traitements biologiques sont proposés et l'ASMD recommande l'adalimumab ou l'ustekinumab en première intention puis les anti-TNF (etanercept, infliximab) ou les anti-N17 peuvent être proposés. À l'époque il n'y avait pas encore les autres anti-L23. Ils n'étaient pas encore arrivés.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Je propose que l'on vote ce qu'on avait proposé. Je vous le redis : c'est d'élargir le périmètre un à celui de l'AMM que nous a rappelé Sarah et de proposer un SMR important.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Et l'ASMR, il faut en parler ou pas ?

Pierre Cochat, le Président.- Moi, je pense qu'il ne faut pas toucher à l'ASMR. Je ne sais pas si on peut ne voter que le SMR.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Sarah, tu peux repréciser le périmètre du vote ? Je ne l'ai pas en tête.

Sarah Kone, pour la HAS.- Le périmètre du vote, c'est un SMR dans l'indication de l'AMM qui est le traitement du psoriasis en plaques modérées à sévères de l'adulte en cas d'échec à au moins un traitement conventionnel.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ça c'est le SMR mais est-ce qu'il y a d'autres aspects à voter, genre ISP ou ASMR ?

Sarah Kone, pour la HAS.- C'est ce que j'ai dit tout à l'heure. Il y a l'ISP dans la mesure où on fait sauter le SMR miroir qui était insuffisant. On se re prononce dans toute l'indication de l'AMM, puisqu'on va recoter le SMR et qu'il y a l'ISP dedans. Il faut se prononcer sur l'ISP en sachant qu'ils n'en avaient pas.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Donc il n'y a pas d'ASMR à voter.

Sarah Kone, pour la HAS.- Pas d'ASMR parce que comme vous l'a dit Bernard, il n'y a vraiment aucune raison de revenir sur les ASMR. Pour les trois anti-TNF, le premier avait eu un ISP mais au final HUMIRA qui est le dernier a une ASMR V *versus* les anti-TNF, les uns par rapport aux autres. Pour STELARA, il y avait une étude de supériorité *versus* ENBREL. STELARA a obtenu une ASMR IV *versus* ENBREL et ça, ce n'est pas remis en question par les éléments dont on dispose. Il n'y a pas de raison de revenir sur les ASMR. Je vous propose de voter l'ISP et le SMR dans le périmètre de l'AMM.

Un intervenant.- Il me semble qu'il y a un ISP, Pierre.

Pierre Cochat, le Président.- Non.

Seul l'avis de la CI fait foi. Occultations sous la responsabilité du laboratoire

Sarah Kone, pour la HAS.- Dans le cadre de la réévaluation, les laboratoires n'ont fait part d'aucune revendication.

Pierre Cochat, le Président.- Mais même sans revendication, je pense qu'il n'y a pas d'ISP.

Bernard Guillot, membre de la CT.- C'est une maladie fréquente. Il y a certes une amélioration sur la morbidité mais on n'a pas de guérison définitive de maladie. Dans le parcours de soins, il y a des précautions à prendre de surveillance et il y a un passage à l'hôpital.

Un intervenant.- Bernard, il y a un impact supplémentaire sur la morbimortalité. Il y a une absence de dégradation du parcours de santé. Cela rentre dans le cas 1 de la prévalence élevée.

Bernard Guillot, membre de la CT.- On a une amélioration de la morbidité mais nous ne guérissons pas les malades, quand même.

Un intervenant.- Mais la morbidité, elle y est. On améliore la morbidité.

Pierre Cochat, le Président.- C'est un « impact supplémentaire sur la morbimortalité ».

Sarah Kone, pour la HAS.- « Supplémentaire », c'est le mot clé. Je vous rappelle que là, on voit les biothérapies qui ont l'efficacité moindre. On a les anti interleukines qu'on a vu sur les études de supériorité *versus* anti-TNF et qui sont dans les recommandations de la Société Française de Dermatologie. Je pense que Bernard vous expliquera mieux que moi mais une hiérarchie a été faite et les anti-TNF, parmi les biothérapies, sont les moins efficaces. Il y a ensuite STELARA et ensuite, les anti interleukines que l'on a vu récemment. Clairement, il n'y a pas d'impact supplémentaire des anti-TNF par rapport aux dernières biothérapies.

Pierre Cochat, le Président.- Il n'y a pas d'ISP mais on le vote quand même. On vote ISP et SMR. Il faut faire entrer Jean-Pierre.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Non, puisqu'il a un déport.

Pierre Cochat, le Président.- Pardon.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- C'est pour cela qu'il est sorti.

Pierre Cochat, le Président.- Parce que je le vois s'afficher.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- On commence par Madame Basse.

Clémence Basse, membre de la CT.- Vous pouvez me redire la proposition du Bureau ?

Pierre Cochat, le Président.- SMR important, pas d'ISP et on ne touche pas à l'ASMR.

Un intervenant.- Et il n'y a pas l'élargissement, à voter ?

Pierre Cochat, le Président.- C'est dans le cadre de l'élargissement. On peut le voter aussi mais c'est dans ce cadre qu'on nous sollicite. On peut voter élargissement oui ou non.

Mathilde Grande, pour la Has.- Je pense qu'il faut clarifier le périmètre du vote. Est-ce que

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

c'est l'AMM ou pas ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Sarah a relu l'AMM tout à l'heure. On dit élargissement du périmètre oui ou non .

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- On peut faire le périmètre de l'AMM.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Clémence, tu confirmes ? ASMR dans le périmètre de l'AMM ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Tout à fait.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 19 voix pour une absence d'ISP et 29 voix pour un SMR important dans l'indication de l'AMM.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est un élargissement du périmètre du remboursement sur la base des données observationnelles de l'étude PSOBIOTEQ. On maintient toutes les préconisations sur l'administration à l'hôpital dans la stratégie.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Et on essaie de faire ce qu'a suggéré Jean-Pierre Thierry, c'est-à-dire une étude des prescriptions dans le cadre du SNDS.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ok. C'est bon pour vous, le chef de projet et Sarah, pour l'étude sur le SNDS ?

Sarah Kone, pour la HAS.- Oui, on a noté.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Elle continue quand même ? PSOBIOTEQ continue où s'arrête ? Il y a PSOBIOTEQ 2, qui va donner des résultats sur les autres molécules.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Cela ne dépend pas que de nous, si cela continue ou pas.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je sais bien mais on peut souhaiter que cela continue ou dire que l'on n'en veut plus. On aura bien compris que moi, je souhaite que ça continue.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Là, on vient de voir les quatre molécules historiques. Si on veut réserver le même sort ou la même évaluation aux nouvelles, il faut évidemment avoir les données de PSOBIOTEQ 2, si vous voulez revenir sur votre évaluation.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je partage à 100 % ton avis.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Par mimétisme de l'évaluation, il semble qu'il est nécessaire de maintenir au moins PSOBIOTEQ 2 pour avoir les résultats.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Oui, ça marche.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- On adopte quand ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- La prochaine fois. Il y a un gros boulot de rédaction et il n'y a pas d'urgence parce que c'est une réévaluation.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Il n'y a pas d'urgence et c'est lourd.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Cela date de 2002 ? On va se donner quinze jours.

Mathilde Grande, pour la HAS.- On n'est plus à quelques jours près.

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

INDEX

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des mots suivants :

anti-N17.....	18	EI de types lympe.....	13
ASMD.....	18	HEPATER	13
BU	7	PGR.....	15
CRS.....	12	SNDS.....	7, 18, 20

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