



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 novembre 2022

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. COSENTYX 75 - 150 mg (AJI) (sécukinumab) (CT-19917) - Examen - Extension d'indication

M. COCHAT, Président.- On passe à COSENTYX avec un expert externe. On fait rentrer Monsieur Echaubard.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Concernant les liens de Monsieur Echaubard, il n'a pas été identifié de lien susceptible de le placer en situation de conflit d'intérêts.

(Stéphane Echaubard rejoint la séance.)

M. COCHAT, Président.- Bonjour, Monsieur Echaubard. Désolé pour ce petit retard qu'on vous a imposé. Nous allons vous parler du COSENTYX qui va nous être présenté d'abord par notre chef de projet. Ensuite, on vous donnera la parole. Ensuite, on aura un petit échange.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui vous allez examiner l'extension d'indications de COSENTYX. Pour rappel, le COSENTYX, c'est le secukinumab. C'est un médicament que vous connaissez bien, c'est une anti-interleukine 17 qui s'administre par injection. C'est pour une inscription en ville et à l'hôpital. L'AMM date de juillet dernier.

Il y a deux indications différentes. Il y a l'arthrite juvénile liée à l'enthésite et l'arthrite juvénile liée au psoriasis. Ce sont chez les patients qui sont âgés de 6 ans et plus dans les deux cas, et dans les deux cas, c'est en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel.

Pour ce dossier, le laboratoire a deux revendications différentes pour l'arthrite juvénile liée à l'enthésite, il revendique un SMR important et une ASMR V, et pour l'arthrite juvénile qui est liée au psoriasis, et il revendique un SMR important et une ASMR IV.

Pour rappel, les arthrites juvéniles **idiopathiques**, ce sont des rhumatismes inflammatoires chez les enfants et les adolescents de causes inconnues. Il y a plusieurs formes actuellement, selon la classification de l'ILAR, les formes sont celles que vous voyez à l'écran. Aujourd'hui, vous vous intéressez aux deux formes qui sont en rouge, à savoir celle liée au psoriasis et celle liée aux **enthésopathies**. A noter que cette classification est actuellement en cours de revue.

Je tenais à vous faire un bref appel sur les stratégies thérapeutiques, parce qu'elles diffèrent entre les deux pathologies. En fonction du type de l'activité de la maladie, on prescrit plus ou moins des anti-inflammatoires et des infiltrations de corticoïdes au début. Ensuite, on passe à ce qu'on appelle les csDMARD, les traitements de fonds conventionnels, dont le méthotrexate et le leflunomide. Ensuite, on passe à ce qu'on appelle les bDMARD, les traitements de fonds biologiques avec pour l'arthrite juvénile liée à l'enthésite, on a HUMIRA et ENBREL, deux anti-TNF qui sont disponibles depuis 2015 et 2016. A noter que HUMIRA est disponible à partir de 6 ans, mais ENBREL uniquement à partir de 12 ans, selon son AMM.

Pour l'arthrite juvénile psoriasique, comme anti-TNF, il n'y a qu'ENBREL qui est disponible uniquement à partir de 12 ans. Il y a également un anti-JAK que vous avez examiné en début d'année, XELJANZ qui est disponible à partir de 2 ans. A noter qu'on l'a réservé en troisième ligne, pas dans son SMR, mais dans la stratégie thérapeutique on a décidé de le réserver après échec d'anti-TNF.

Pour les données que je vous ai présentées brièvement, il y a une étude. C'est une étude de phase III de supériorité qui a été randomisée en double aveugle, *versus placebo*. Elle a été menée chez les patients âgés de 2 à 17 ans. Elle a un schéma un peu particulier, puisqu'il y a eu une première phase de traitement en ouvert de douze semaines, où il y a une administration du secukinumab à tous les patients qui sont éligibles. Ensuite, ont été inclus uniquement les patients qui ont été répondeurs à l'issue de cette première phase. Ils ont été inclus dans une phase en double aveugle comparative qui a duré jusqu'à la semaine 104.

Au total, 86 patients ont été inclus, dont 75 patients répondeurs qui ont été inclus dans la deuxième phase en double aveugle, avec 44 de ces patients qui appartiennent à la forme liée aux *enthésites*, 31 patients qui appartiennent à la forme liée au psoriasis. A noter qu'il y a eu seulement trois patients de moins de 6 ans dans toute l'étude, et que ces patients ont été inclus tous dans le groupe *placebo*. C'est pour cette raison que l'EMA a décidé de restreindre l'AMM aux patients de plus de 6 ans.

Tous les patients ont été en échec à au moins un AINS et un traitement de fonds conventionnel, ils étaient donc en deuxième ligne et aucun d'entre eux n'avait reçu un anti-TNF. Pour ce qui est de l'association, à peu près 70 % des patients étaient en association au *méthotrexate*.

Le critère de jugement principal était le délai de survenue d'une rechute de la maladie pendant la période TP2. Le pourcentage de patients qui ont eu une rechute a été de 55,3 % dans le groupe *placebo versus* 27,1 % dans le groupe secukinumab. L'*hazard ratio* de 0,28 était significatif. A noter que les critères secondaires n'avaient pas de gestion du risque alpha donc je ne vous les présente pas. Pour la tolérance, elle est relativement similaire à celle qui est connue chez l'adulte.

Je vais laisser la parole au Docteur Échaubard.

M. COCHAT, Président.- Merci. C'est à vous.

M. ECHAUBARD.- Bonjour à tous. Effectivement, comme l'a présenté le chef de projet, ce traitement biologique est intéressant dans le cadre des enthésites liées à l'arthrite et des arthrites psoriasiques, qui sont des formes un peu particulières des arthrites juvéniles. Classiquement, les arthrites juvéniles les plus fréquentes sont les oligo articulaires et les polyarticulaires qui ne sont pas ciblés ici, puisque l'on dispose déjà de pas mal de molécules avec une bonne efficacité.

Il faut savoir que les ERA, qui sont des formes de spondylarthrite de l'enfant, sont des maladies qui sont très chroniques, qui persistent souvent à l'âge adulte. On a potentiellement des patients qui vont bénéficier de traitements très prolongés, et pour lesquels nous sommes tout de même assez limités en termes de thérapeutiques. Sachant que notamment pour ce qui est

des DMARD, les *méthotrexate* et la salazopyrine, le *méthotrexate* n'a jamais eu preuve de son efficacité et la salazopyrine est très limitée en termes d'efficacité, ce qui fait qu'en deuxième ligne de traitement, après les anti-inflammatoires, on est rapidement mis en échec. On a souvent besoin de passer à l'anti-TNF chez ces enfants, avec des restrictions qui ont été citées. A savoir qu'il n'y a que deux molécules qui ont l'ANM, une à partir de 6 ans, qui est HUMIRA, et une à partir de 12 ans, qui est ENBREL, et jusqu'à présent, on n'avait pas d'AMM supplémentaire dans cette pathologie. On est en échec de traitement relativement fréquemment, en pratique clinique, je dirais entre huit fois sur dix, à peu près, dans 50% des cas, grosso modo, où on n'est pas parfaitement contrôlé.

Sachant que chez l'enfant, notre objectif est vraiment le contrôle complet de la maladie, c'est-à-dire aucun symptôme, ou vraiment des choses très légères, comme un petit rouillage du matin. Les arthrites psoriasiques est une entité très particulière chez l'enfant. Elle est différente de celle de l'adulte, mais a le même pronostic, à savoir chronique, qui peut durer à l'âge adulte, qui est destructrice au niveau articulaire, avec des destructions très rapides, et de diagnostic difficile parce qu'elle ressemble au niveau arthrite chez le petit enfant et plutôt aux spondylarthrites chez le jeune adolescent. Parfois le diagnostic se fait a posteriori.

Là aussi, on est très limité en termes de thérapeutiques actuellement, puisqu'on a les anti-inflammatoires, les molécules, une suppression légère comme le *méthotrexate* qui peut marcher dans les formes au niveau articulaires, ils ne sont pas complètement efficaces. Après, au niveau des autres molécules, on n'a que ENBREL à partir de 12 ans et le tofacitinib, après échec des biothérapies. Ce qui veut dire que l'on n'a pas de molécule faite en AMM avant 12 ans dans cette indication.

Or, comme je vous l'ai dit, c'est une arthrite très agressive et qui peut détruire de façon irréversible une articulation. On a régulièrement des cas cliniques pour lesquels malheureusement nous n'avons pas de solution.

Cette étude est intéressante parce qu'elle nous apporte des résultats qui sont plutôt positifs, voire très positifs dans ces deux types d'arthrite... (*Coupure son*)

M. COCHAT, Président.- On vous avait perdu un petit moment. Si vous pouviez reprendre.

M. ECHAUPARD.- J'ai dû avoir un problème de connexion. Je disais que c'est très intéressant d'avoir une nouvelle cible cytokinique dans les maladies chroniques de ce type, de par le (*inaudible 0.04.53 audio 7*) très longtemps, contrairement aux autres arthrites par exemple, et pour lesquels on est très limité. L'étude a montré qu'on avait une efficacité, plutôt bonne dans le RA, l'efficacité qui se rapproche de ce qu'on a avec l'anti-TNF alpha, puisqu'on avait une réduction dans l'étude, dans le sous-groupe de 57%. On a par contre une efficacité beaucoup plus intéressante, cette fois dans l'arthrite psoriasique et c'est une (*inaudible 0.05.24 audio 7*), puisque l'on a une efficacité de l'ordre de 75% de réduction du risque de rechute.

Pour répondre à la question de la structure de l'étude, à savoir qu'on traite les patients, on sélectionne les répondeurs et on arrête le traitement chez la moitié d'entre eux. C'est tout à fait standard dans les études sur les biothérapies. Dans l'arthrite juvénile, la grande majorité des études sur les biothérapies, et les premières sont des études comparatives sont faites

comme ça. Pour ENBREL, c'était comme cela, le tofacitinib, les anti (*inaudible 0.05.59 audio 7*), les anti-M6, on a généralement ce type de schéma.

Ce type de schéma a été validé de par le fait que c'est reproductible, mais surtout parce que ce sont des molécules qui ont un débit d'action relativement rapide et surtout une rémanence très faible. C'est-à-dire que comme ce ne sont que des traitements suspensifs qui n'ont pas pour but de guérir la maladie, mais simplement d'atténuer, voire d'étendre les symptômes dès qu'on les arrête, la maladie reprend. Cela permet de voir si l'effet perçu à la mise sous traitement, c'est-à-dire des patients répondeurs, ont bien répondu sous l'action du médicament, ou simplement c'était un délai de réponse aux DMARD, ou une évolution naturelle de la maladie.

Pour ce qui concerne les ERA, les arthrites psoriasiques, de toute façon, de par la chronicité de cette maladie, il était très peu probable spontanément les maladies qui existent d'elles-mêmes pour ce qui concerne celles-ci.

Ce type de schéma, nous avons largement d'habitude, et beaucoup de molécules ont obtenu leur AMM, leur prise en charge par ce type. On est très limités dans les AJI, et notamment celles-ci, par le faible nombre. Il faut savoir que l'incidence globale de ces maladies, c'est à peu près 4 pour 100 000 pour les ERA et 1 pour 100 000 pour l'arthrite psoriasique, donc c'est très difficile d'obtenir des études comparatives *versus* un traitement de référence. Sachant qu'ici, on n'a que des anti-TNF, un seul à partir de 12 ans pour l'arthrite psoriasique et deux à partir de 6 ans, à partir de 11 ans pour l'ERA, parce qu'on imagine bien que c'est très compliqué d'obtenir des études avec des puissances statistiques suffisantes pour déterminer une comparaison par rapport à un traitement.

Pour nous, cliniciens, ce qui est important, c'est d'avoir une idée de la réponse thérapeutique attendue sous une molécule, et d'avoir des cibles cytokiniques différentes. En pratique actuellement, ce qu'on fait juste pour la petite histoire, quand on est en échec de *méthotrexate*, ce qui est fréquent dans ces situations, 25 à 40 % des cas, on met un anti-TNF. Quand l'anti-TNF ne marche pas, ce qui est relativement fréquent pour l'ERA, on change l'anti-TNF, mais souvent avec des résultats similaires. On peut avoir l'impression que l'anticorps monoclonal pourrait être peut-être plus efficace, mais en pratique, et contrairement à tout ce qui se fait sur le long terme, ce n'est pas le cas.

Le fait de disposer comme cela d'un anti-IL7 de façon supplémentaire, et assez précocement dans l'escalade thérapeutique, cela permet de cibler les patients. Cela permet notamment d'éviter, parce que si cela n'arrive pas avec le COSENTYX, la production d'anticorps neutralisants. C'est ce que l'on voit par exemple avec une HUMIRA. C'est pour cela que l'on laisse toujours le *méthotrexate*, en association avec HUMIRA pour prévenir l'apparition de ces anticorps. On verra C12 et pour les (*inaudible 0.09.10 audio 7*), mais on est très limité parce que ce n'est qu'à partir de 12 ans.

Le ressenti est une belle solution à nos problèmes cliniques, à savoir des réponses insuffisantes au *méthotrexate* ou à la salazopyrine en (*inaudible 0.09.25 audio 7*) anti-inflammatoire dans ces deux indications, avec des résultats qui sont correspondants à ce que l'on a déjà comme molécules pour l'ERA. Ils semblent supérieurs, mais il faudra (*inaudible 0.09.38 audio 7*) prolongé dans le temps, dans l'arthrite (*inaudible 0.09.40 audio 7*).

Voilà ce que je peux en dire. Pour nous, c'est très important. Ce que j'avais proposé, c'est qu'il puisse être utilisé comme ceci : pour ce qui est de l'ERA, en deuxième intention, après échec des DMARD, en alternative aux anti-TNF, à charge de décision du praticien, et à utiliser en troisième intention si un anti-TNF a été choisi plutôt qu'un switch de molécules. C'est-à-dire plutôt que de passer d'un récepteur soluble à un anticorps monoclonal on pourrait directement à un anti-IL7. Par contre, pour ce qui concerne l'arthrite psoriasique, dès l'âge de 6 ans, en cas d'échec du DMARD, en deuxième intention, l'anti-TNF alpha pour les 6 - 12 ans, et un choix en alternative aux praticiens pour les plus de 12 ans, avec ENBREL, sachant que personnellement, je pense que le COSENTIX est plus intéressant dans l'arthrite psoriasique.

Pour ce qui concerne la tolérance, le chef de projet en a un peu parlé, mais globalement, elle est plutôt bonne. Cela correspond à ce que l'on a avec les anti-TNF, à savoir un peu de (*inaudible 0.10.49 audio 7*) dans l'infection bénigne. Il n'y a pas de signal d'alarme particulier ni chez l'adulte ni chez l'enfant, puisque le COSENTIX a l'AMM dans plusieurs indications, aussi bien rhumatismales que cutanées, y compris chez l'enfant pour psoriasis cutané, avec des résultats tout de même qui sont bons et une tolérance qui est très bonne. D'ailleurs, peut-être même meilleure que le tofacitinib qui a l'AMM, et le remboursement par l'arthrite psoriasique, et pour lequel on a beaucoup de signaux d'alarme habituellement chez l'adulte. On n'a pas encore chez l'enfant, mais il faudra l'évaluer.

M. COCHAT, Président.- Merci beaucoup. J'ai d'ores et déjà trois questions pour vous. La première, c'est à propos du *méthotrexate* dans l'essai. 68 % des patients qui étaient aussi sous *méthotrexate*. Or vous avez dit qu'il n'y avait pas d'efficacité, et je vous rejoins un peu sur ce concept. Comment expliquez-vous ce fort taux d'emploi du *méthotrexate* ? Comment expliquez-vous l'absence de *méthotrexate* chez les autres, finalement, puisque cela semble malgré tout être dans les pratiques ? C'est ma première question.

La deuxième question, c'est que vous avez parlé aussi des anticorps neutralisants qui pouvaient apparaître sous HUMIRA par exemple. J'avais la notion qu'effectivement, il y avait des anticorps neutralisants, mais que cela n'avait pas d'impact clinique, comme c'est souvent le cas, mais notamment ici.

Ma troisième question qui est importante, c'est qu'à la fin, vous avez positionné finalement le COSENTIX différemment dans la stratégie thérapeutique pour l'arthrite juvénile idiopathique et pour l'arthrite psoriasique. C'est la principale différence que vous faites et non pas une différence de quantité d'effets ?

Je suis désolé de ces trois questions qui sont un peu compliquées, mais je vous laisse la parole.

M. ECHAUBARD.- Pour le *méthotrexate*, pour ce qui concerne son utilisation. Dans le RA, très clairement, nous n'avons pas d'étude qui prouve que cela aurait un intérêt. En pratique clinique, on est très limité dans les thérapeutiques dont on dispose. Il est souvent utilisé parce qu'il est très bien toléré, en général. On a l'habitude de l'utiliser parce que c'est vraiment le traitement de référence, le traitement de fond des arthrites juvéniles en général.

En pratique clinique, on a l'impression sur tout ce qui est atteinte périphérique, en général, c'est le cas au début de la maladie chez l'enfant, on veut avoir une réponse chez certains d'entre eux. Force est de constater que sur le long terme, on arrive en échec de toute façon,

et que souvent, on est obligé de prescrire des anti-TNF alpha. Mais tant qu'on n'a qu'une atteinte périphérique, ce qui est souvent le cas au début, on a quasiment coutume de l'utiliser, malgré les résultats de l'étude.

Dans l'arthrite psoriasique, au départ, chez les tout-petits, elle ressemble plus à une Oligo arthrite. D'ailleurs, parfois on fait le diagnostic au bout de plusieurs années sur une évolution articulaire atypique, par exemple. On part sur une Oligo arthrite, avec des anti-inflammatoires et *méthotrexate*, on a des patients qui répondent, très clairement ici, mais c'est l'évolution. On a par exemple, à l'arrêt ou même sous traitement, des destructions articulaires, et c'est là où on dit : mince, c'est une *arthrite dessous*, ce n'est pas une oligo arthrite, et l'on change de stratégie thérapeutique.

Il est beaucoup utilisé pour cette raison. C'est-à-dire qu'on espère un effet positif ou une amélioration des symptômes, de par son innocuité relative, par rapport à des molécules plus puissantes comme les anti-TNF alpha. C'est pour cela que c'est beaucoup plus utilisé.

Pour les patients qui ne reçoivent pas le méthotrexate, ce sont des patients qui reçoivent de la salazopyrine qui a une efficacité sur papier, peut-être plus intéressante dans l'ERA, mais en pratique clinique, est beaucoup moins utilisée. Pour ce qui est de ma pratique personnelle, elle a une efficacité qui est loin d'être (*inaudible 0.15.03 audio 7*). J'ai beaucoup utilisé la salazopyrine à une époque, avec des résultats nuls ou quasi nuls. De toute façon, des patients qui sont mis sous anti-TNF. En pratique, c'est ce qu'on fait, on leur propose un anti-TNF. C'est pour la première question.

La deuxième question, c'était les anticorps neutralisants. Effectivement, il y a des études qui sont discordantes dans la production d'anticorps anti-produit, sachant effectivement qu'on peut avoir des anticorps anti-produits, mais qui n'ont pas d'effet neutralisant. Cela existe pour d'autres molécules, mais pour HUMIRA, et le rituximab qui n'est pas concerné ici, on a des patients qui, notamment, au moment où on commence à espacer les doses, ou avec le temps, et une observance qui n'est pas très bonne, on voit des patients qui répondent moins bien avec le temps aux anticorps monoclonaux. Lorsque l'on fait des recherches dans les anticorps neutralisants anti-produits et le dosage résiduel d'adalimumab, on a tout de même des patients qui ont effectivement un taux résiduel faible et des anticorps neutralisants. Ce n'est pas systématique. On essaye de travailler sur des anticorps anti-produits, mais cela arrive. Il semblerait qu'il y a plus des études chez l'adulte, que cela dépende aussi de la maladie sous-jacente.

En pratique uniquement ce que l'on fait chez l'enfant, c'est que l'on associe toujours actuellement, on ne fait pas tous pareil, on est de plus en plus d'accord pour dire d'associer un peu de méthotrexate, (*inaudible 0.16.40 audio 7*) souvent, évidemment, avant, à la place d'adalimumab, pour éviter ce phénomène. D'autant plus qu'une fois qu'on est en échec d'un anticorps monoclonal, on est tout de même très limité en termes de thérapeutiques. Après, le problème c'est qu'il ne reste que des prescriptions hors AMM.

Le *méthotrexate* aussi, je ne l'ai pas précisé tout à l'heure, mais c'est vrai que certains patients ne le tolèrent pas du tout sur le plan digestif, notamment, que ce soit par voie orale ou par voie injectable. Le fait de disposer de molécules pour lesquelles on n'a pas d'arrière-pensées d'anticorps neutralisants est plutôt un bon point. C'est le cas de la personne de COSENTYX.

C'est le cas de (*inaudible 0.17.19 audio 7*) son AMM, c'est vrai que pour nous, c'est intéressant cette partie.

Mais on est d'accord que les anticorps anti-produits ne sont pas toujours neutralisants et qu'il faudra plus de papiers et plus de surveillance là-dessus. Mais nous, en pratique clinique, on y fait vraiment très attention. Voilà pour cette deuxième question.

Pour la troisième question, par rapport à la stratégie et la place thérapeutique du COSENTYX, j'ai effectivement fait une différence entre les deux, puisqu'au vu du résultat de l'étude, l'efficacité globale dans l'ERA semble similaire à l'étanercept, adalimumab. Je pense qu'avec des résultats similaires, on peut la mettre au même niveau, mais à choix du thérapeute, du praticien. Sachant qu'on n'a pas plus de recul sur les anti-TNF alpha, et que lorsqu'on a besoin, on préfère tout de même utiliser un récit soluble. Pour ce qui concerne l'activité psoriasique par contre, très clairement, les résultats sont bien meilleurs sur le contrôle de la maladie. L'AMM étant plus précoce, dès l'âge de 6 ans, il apparaît être en deuxième intention à avoir les anti-TNF alpha pour les moins de 12 ans, puis une alternative au choix du praticien après 12 ans. Mais on n'a pas (*inaudible 0.18.50 audio 7*) plus intéressant (*inaudible 0.18.54 audio 7*) derrière nous.

M. COCHAT, Président.- OK. Très bien. Merci beaucoup. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Oui, Albert et Serge.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Oui, deux questions. Vous avez parlé de la méthodologie et notamment de la phase de *screening* de douze semaines. Il y en a à peu près plus de 90 % qui ont été inclus. Globalement, cela marche chez tous les patients. Pourquoi avoir fait cette phase du coup, puisque l'on savait qu'*a priori*, se serait efficace ? La deuxième question, finalement, ils sont inclus après avoir été inclus pendant douze semaines. L'arrêt du traitement après l'avoir basculé en *placebo*, ne peut-il pas générer un effet rebond qui expliquerait que les courbes se décrochent très rapidement ?

M. ECHAUBARD.- C'est super intéressant. Pour la phase de *screening*, effectivement, le taux de réponse est ici très important, puisque nous avons 90 % de patients répondeurs à CR30 au bout d'une semaine. Ce qui est d'ailleurs très intéressant, c'est qu'on a une réponse très positive dès la première semaine. C'est intéressant aussi pour nous, praticiens, parce que sur des maladies très agressives, on pourrait positionner par exemple aussi le COSENTYX avant les anti-TNF qui ont un délai de réponse plus long.

Effectivement, pourquoi la phase de *screening* ? Parce qu'il est important de pouvoir sélectionner les répondeurs aux traitements. C'est pour cela qu'il est (*inaudible 0.20.21 audio 7*). C'est ce que l'on a habituellement pour tous les traitements, au-delà de trois mois, avant de dire que le traitement fonctionne ou ne fonctionne pas chez le patient. Je pense que cela a été choisi comme cela. Par contre, toute cette phase permet de dire qu'on ne prend que des patients répondeurs puisqu'on n'a jamais eu de réponse parfaite, à aucune molécule, à aucun biologique (*inaudible 0.20.42 audio 7*) jamais.

Une fois qu'on a pris les répondeurs, le fait de les séparer en deux groupes et d'arrêter le traitement chez un groupe permet vraiment de dire on a des patients (*inaudible 0.20.53 audio*

7) dans un délai clinique qui correspond à la pratique, et on voit combien échappent au traitement dès qu'on arrête.

Pour ce qui est de la deuxième question, à savoir finalement va-t-il y avoir un effet rémanent du traitement ou est-ce qu'on va créer les courbes ? Il faut savoir que ces arthrites juvéniles sont des maladies qui souvent ont un début plutôt insidieux. Cela commence doucement, cela s'installe, et il faut plusieurs semaines ou plusieurs mois, pour avoir des symptômes suffisamment invalidants ou pertinents sur le plan clinique pour poser le diagnostic. D'ailleurs, on ne pose jamais un diagnostic particulier avant six semaines d'évolution, ce qui est déjà long pour un enfant avec des arthrites ou une atteinte (*inaudible 0.21.45 audio 7*).

Ici, on se dit que finalement, quand on va arrêter le traitement, normalement, la prévalence est courte, parce que la demi-vie n'est pas très longue et qu'elle est rapidement éliminée. Mais on estime que pour que cliniquement, on ait une plainte et une inflammation suffisamment sensibles à l'examen, ou à l'examen complémentaire, à l'échographie, il faut plusieurs jours, voire quelques semaines. C'est probablement pour cela qu'on a un effet comme cela, et c'est souvent le cas dans cette étude. C'est à dire qu'au début, on a des patients qui ne sont pas très différents une fois qu'on arrête le traitement, et plus on avance dans le temps et plus on a de symptômes qui apparaissent chez les patients.

Après, il y a aussi des patients qui sont sous (*inaudible 0.22.34 audio 7*), qui développent des poussées inflammatoires avec le temps, parce qu'on a des maladies qui, malgré le traitement, peuvent rester actives, ou qui sont moins actives et pour lesquelles on peut plus facilement contrôler parce qu'il y a moins d'articulations touchées, ou on peut contrer par exemple de passer le cap, mais on a tout de même des choses comme cela avec des patients (*inaudible 0.23.01 audio 7*). Cet effet n'est pas lié à la rémanence du produit, mais à la réinstallation progressive.

M. COCHAT, Président. - Très bien. Merci. Une dernière question courte et réponse courte de Serge Kouzan. Sylvie, je suis désolé, on n'aura pas le temps.

M. KOUZAN, membre de la CT. - J'avais deux questions, mais je vais poser qu'une question. Avez-vous une idée de la taille de l'effet de COSENTYX en rhumatologie pédiatrique par rapport à celle de l'adulte ?

M. ECHAUBARD. - Qu'entendez-vous par taille d'effet ?

M. KOUZAN, membre de la CT. - C'est-à-dire, par rapport aux anti-TNF ou par rapport au placebo, l'importance de la modification du critère principal qui était un truc qui se termine par 30, est-ce de la même importance que chez l'adulte pour lequel, quand on a vu cette molécule en commission de transparence, on a donné un SMR modéré et pas important ?

M. ECHAUBARD. - Je pense savoir quel est (*inaudible 0.24.30 audio 7*) à trois semaines ou trois mois de traitement. Et puis le principe, c'était le nombre de poussées, c'était la survenue d'une poussée sous traitement, c'était en gros un échec, un contrôle insuffisant de la maladie, quel que soit l'état de réponse initiale du patient.

Là, on n'est plus sur ça, c'est-à-dire sur dire : on prend des patients qui répondent, quel que soit le niveau de réponse, du moment qu'elle est pertinente, et on voit combien font des poussées, dans l'évolution. Sachant que dans l'évolution de la maladie, on a des patients qui vont passer à CR50, à CR70, voire en maladie inactive, voire en rémission, c'est-à-dire six mois de maladie inactive, sous traitement.

Par rapport à ce que l'on attend des anti-TNF, en termes de réponse clinique indépendamment du taux de réponse, cela va être des choses à peu près similaires. Ça veut dire qu'on va avoir généralement, au bout de trois mois de traitement, des patients qui vont répondre de façon incomplète, c'est-à-dire qu'ils sont encore cliniquement actifs au bout de trois mois de traitement, mais au fil du temps, on va avoir des patients qui vont l'être de moins en moins et qui vont, c'est notre objectif, obtenir une maladie inactive, et au bout de plusieurs années, de maladie inactive on espace et on arrête le traitement.

Par rapport à l'adulte, je ne fais pas d'adulte, malheureusement depuis très longtemps, mais de ce que je peux en savoir de nos confrères rhumatologues adultes, c'est que COSENTYX a apporté un avantage notable (*coupure son*) plus de molécules que nous ou plus d'anti-TNF (*inaudible 0.26.30 audio 7*). Mais c'est vrai que cela nous apporte un bénéfice net en termes de réponses thérapeutiques, en termes de profil de réponse thérapeutique, puisque, comme je vous l'ai dit tout à l'heure, il semble que des réponses plus courtes pour le ressenti, sur les anti-TNF, c'est pareil, on a 40 patients, on prend un peu de recul par rapport à cela, mais effectivement, on a de bons espoirs là-dessus.

M. COCHAT, Président.- OK, merci beaucoup. Nous allons être obligés de nous arrêter là. Merci beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci de vous déconnecter. Bonne journée. Au revoir.

(Stéphane Echaubard quitte la séance.)

M. COCHAT, Président.- Désolé, Sylvie. Si ta question est encore appropriée, tu peux y aller.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Avec ce que vient de dire Serge, j'ai eu des éléments de réponse à ma question.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Avez-vous d'autres questions ou commentaires ? Etienne.

M. LENGLINE, Vice-Président.- J'ai le même commentaire qui a été fait tout à l'heure sur le *design* de l'étude qui certes fait partie des *designs* qui sont proposés par l'EMA dans cette pathologie, mais qui tout de même introduisent un biais dans la sélection des patients qui entrent dans la phase randomisée en excluant les patients non répondeurs. Cela rend assez difficile l'évaluation de la quantité d'effet, puisqu'on sait que les patients indemnisés répondent au traitement. On le sait avant l'entrée dans la phase randomisée.

Ce qui est même étonnant, c'est de voir que même malgré la sélection de ces patients, des patients qui étaient répondeurs, vont rechuter et sous traitement, des patients qui, avec le *placebo*, alors qu'ils étaient répondeurs, ne rechutent pas non plus. On introduit un biais en faisant cette sélection basée sur la réponse au traitement, ce qui rend assez difficile, je trouve, l'évaluation de la quantité d'effets.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Je n'ai pas l'impression qu'il a vraiment répondu à l'effet rebond potentiel du traitement quand on l'arrête.

M. COCHAT, Président.- Je crois que c'est difficile de l'analyser, sur les données que nous avons. Je ne sais pas ce que tu en penses.

Un chef de projet pour la HAS.- Je suis totalement d'accord. Je n'ai pas de truc là-dessus.

M. COCHAT, Président.- On put le subodorer, mais c'est tout.

Un chef de projet pour la HAS.- Vous vous étiez déjà posé la question. Ce schéma, c'est le même que vous aviez vu pour **XELJANZ**. C'est le même qu'il y a également pour HUMIRA. ENBREL n'a pas fait d'études comparatives, il faut le savoir, c'est pour cela qu'il a un SMR modéré. Vous aviez déjà posé la question et la réponse, c'est qu'on n'a pas les données.

M. COCHAT, Président.- Il y avait une précision d'un chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, par rapport au score ACR pendant la phase non comparative, 90 % ont amélioré leur score ACR de 30 %, 87 % qui l'ont amélioré de 50 %, 70 % qui l'ont amélioré de 70 %, 40 % qui l'ont amélioré de 90 % et 36 % des patients avec une maladie inactive.

M. COCHAT, Président.- Ce qui est tout de même très significatif.

Un intervenant.- Un effet non négligeable.

M. COCHAT, Président.- Tout à fait. Je propose qu'on passe au vote, dans la mesure où il y a une demande de deux niveaux d'ASMR différents pour l'AJI et pour le rhumatisme psoriasique, je propose qu'on fasse deux votes. Je ne sais plus s'il y avait une demande d'ISP, non pas d'ISP, SMR, ASMR. Le bureau était d'avis de faire, comme pour les autres produits que l'on a vus dans cette catégorie. On avait mis Important, V. Le seul point qui se discute, à mon avis, mais qui est complexe, c'est l'indication du rhumatisme psoriasique. C'est vrai qu'on a envie de le positionner différemment dans la stratégie thérapeutique. De là, à mettre une ASMR IV uniquement parce qu'il n'y a pas d'autres thérapeutiques, c'est un peu difficile. Il n'y a pas de comparaison dans les 6 ou 12 ans.

M. LEMELINE, Vice-Président.- Entre 6 et 12 ans, il n'y a rien.

Un chef de projet pour la HAS.- Il y a **XELJANZ**, on en parlera juste après, mais les anti-JAK ont tout de même de gros problèmes de tolérance. Du coup, c'est vraiment un traitement que l'on réserve en dernière ligne.

M. COCHAT, Président.- Surtout dans cette tranche d'âge, je pense. Il y a une question de Ilhem.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- La question portait justement sur les AJI, mais vous venez d'en parler, c'était de savoir comment ce serait plutôt recommandé de le positionner par rapport à **XELJANZ**, puisque la HAS avait tout de même émis un avis favorable au remboursement en deuxième ligne. Du coup, pour les 6 à 12 ans, même si dans la stratégie thérapeutique, vous

aviez recommandé qu'ils soient en troisième ligne, il n'y a pas de biologie. Cela reviendra un peu à la deuxième ligne.

M. COCHAT, Président.- Oui, je pense que c'est une deuxième ligne pour les 6 à 12 ans.

M. CLANET, Vice-Président.- La question, c'est étant donné qu'il n'y a rien, dans le rhumatisme psoriasique, on fait deux votes : un vote entre 6 à 12 ans où l'on peut discuter effectivement d'une ASMR IV, et à partir de 12 ans, là, il y a l'anti-TNF.

M. COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi. Il faut faire trois votes : l'arthrite juvénile idiopathique, l'arthrite psoriasique. On vote tous les ASMR dans la strate, on est d'accord ? Une ASMR IV, peut-être dans les 6 à 12 ans, et peut-être V pour les plus de 12 ans. Les votons-nous tous à la suite ? Je vous redonne l'ordre. On vote d'abord l'arthrite juvénile idiopathique sans ISP pour aucune des indications, donc SMR et ASMR pour l'arthrite juvénile idiopathique. Puis dans la foulée, l'arthrite psoriasique chez les plus de 12 ans et l'arthrite psoriasique chez les 6 à 12 ans.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

SMR important : 22

ASMR V : 22

De 12 ans et plus SMR important : 22

ASMR V : 22

De 6 à 12 ans SMR important : 22

ASMR IV : 18

ASMR V : 4

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Pour la première indication, arthrite juvénile liée à l'enthésite, nous avons SMR important : 22 voix, 22 voix pour ASMR, V. Pour l'arthrite psoriasique de 12 ans et plus, important : 22 voix, ASMR V : 22 voix. Pour l'arthrite juvénile psoriasique de 6 à 12 ans : important 22 voix, 4 voix pour ASMR V et 18 voix pour ASMR IV.

M. COCHAT, Président.- OK, très bien. Je propose qu'on l'adopte sur table, si vous êtes d'accord.

Un chef de projet pour la HAS.- Cela me va très bien. Je voulais juste aussi vous proposer de recommander le statut de médicaments d'exception pour ce produit.

M. COCHAT, Président.- Oui, on l'a fait pour les autres.

Un chef de projet pour la HAS.- Comme on l'a fait pour COSENTYX dans les indications adulte et comme cela a été fait pour les autres.

M. COCHAT, Président.- OK, très bien.

Index

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

anti-M6.....6	niveau arthrite 5
C12.....6	récit 8
CR30.....9	rituximab.....8

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