



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 mars 2023

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

ENBREL 10 - 25 -50 mg (psoriasis en plaques sévère chronique enfant + ado) (étanercept) (CT-19542) PFIZER PFE FRANCE - Examen - Réévaluation SMR et ASMR

STELARA 45 - 90 mg (psoriasis en plaques enfant/ado) (ustékinumab) (CT-19526) JANSSEN-CILAG - Examen - Réévaluation SMR et ASMR

HUMIRA 20 - 40 mg (psoriasis en plaques enfant et adolescent) (adalimumab) (CT-19533) ABBVIE - Examen - Réévaluation SMR et ASMR

COSENTYX 150 - 300 mg (psoriasis pédiatrie) (sécukinumab) (CT-20112) NOVARTIS PHARMA S.A.S. - Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

M. COCHAT, Président.- On fait rentrer Bernard Guillot.

(Professeur Bernard Guillot rejoint la séance)

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer Monsieur Guillot en situation de conflit d'intérêts.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci Bernard. Désolé de la petite attente. En plus, il y a eu une inversion de programme, on n'était pas au courant.

M. GUILLOT.- Cela m'arrangeait plutôt, donc j'ai dit oui.

M. COCHAT, Président.- Il n'y a pas de problème. Cela ne nous pose pas de problème non plus, mais on n'avait pas l'info. On va faire avec toi la réévaluation d'ENBREL, STELARA, HUMIRA et COSENTYX qui va nous être présentée par notre chef de projet, ensuite, on te donnera la parole.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci Pierre. Bonjour à toutes et à tous. Vous allez examiner la réévaluation des médicaments biologiques indiqués dans le psoriasis en plaques de l'enfant et de l'adolescent. Les médicaments faisant l'objet de cette réévaluation sont les entités NF ENBREL, et HUMIRA, et les anti-interleukines STELARA et COSENTYX.

Pour vous replacer le contexte de cette réévaluation, lors de l'examen initial des demandes d'inscription de ces médicaments sur les listes remboursables, la commission avait rendu un avis favorable à ces spécialités dans une population plus restreinte par rapport à celle de leur AMM, en ciblant notamment les formes les plus sévères définies à droite sur la slide, comme un échec à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie, et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Le périmètre de remboursement avait été restreint aux formes les plus sévères, selon les mêmes critères que chez l'adulte et en raison des incertitudes sur le maintien de l'efficacité

et de la tolérance à long terme, notamment en ce qui concerne les risques infectieux, immunogènes et cancérogènes. Néanmoins, comme vous pouvez le constater sur la slide à gauche, les données fournies par les laboratoires correspondaient bien à leur indication AMM.

Pour rappel, rapidement la chronologie de la réévaluation à la fois chez l'adulte et chez l'enfant. En mai 2021 et en juillet 2022, sur la base des résultats de l'étude post-inscription Psobioteq et des nouvelles données cliniques disponibles, la commission a aligné le périmètre de remboursement sur celui de l'indication de l'AMM de ces médicaments, à l'exception de BIMZELX récemment évalué, pour lequel des données étaient en attente et que vous allez également réévaluer juste après ce dossier.

Aujourd'hui, vous allez examiner la réévaluation des médicaments biologiques indiqués dans le psoriasis en plaques de l'enfant et de l'adolescent. Pour ce dossier, nous avons sollicité le Professeur Bernard Guillot. Je lui laisse la parole pour la présentation de son rapport et de ses diapositives.

M. COCHAT, Président.- Bernard.

M. GUILLOT.- Merci. Bonjour à toutes et à tous. Vous avez déjà vu la réévaluation de ces biothérapies dans le psoriasis pour l'adulte, avec, il y a déjà pas mal de temps, les premières biothérapies, puis les secondes plus récemment. Là, c'est pour l'enfant et l'adolescent ce sont les premières biothérapies ENBREL, HUMIRA, STELARA, COSENTYX. Vous voyez les dates des AMM ENBREL, cela fait tout de même presque 22 ans, COSENTYX c'est un peu plus récent, ça fait 3 ans, mais vous voyez qu'on a maintenant une expérience importante avec ces produits. Bien sûr là, ce sont les dates AMM enfants et pas adultes.

Pour ces biothérapies, je rappelle qu'il y avait eu une restriction pour le remboursement par rapport aux AMM, parce que la commission initialement, était inquiète sur un certain nombre de choses, notamment la persistance de l'effet thérapeutique, l'absence de rebond et les problèmes de tolérance de ces produits à long terme qui donnaient qu'ils n'étaient pas disponibles à l'époque où la commission a évalué pour la première fois ces produits.

Devant cette discordance, au moment de la réévaluation, les laboratoires ont modifié un peu leurs revendications

ENBREL demande d'être remboursé dans le périmètre de l'AMM dans les indications de psoriasis de l'enfant à partir de 6 ans,

- HUMIRA, c'est à partir de 4 ans. Très curieusement, ils ne demandent pas l'élargissement du périmètre de remboursement. Je ne sais pas si c'est une erreur ou pas. Ce serait un peu anachronique, un peu bizarre de ne pas aligner,
- STELARA, c'est modéré à sévère et pas seulement sévère à partir de 6 ans, ils demandent le périmètre de l'AMM,
- de même que pour COSENTYX, mais l'AMM de COSENTYX, c'est pour tous les patients qui nécessitent un traitement systémique. A la limite, ça peut être en première ligne de traitement systémique.

Quelles sont les données d'efficacité et de tolérance que l'on peut présenter de manière extrêmement synthétique :

- Pour ENBREL et compte tenu de la longue histoire du produit, on sait maintenant que le score PASI 75 est maintenu à S52, mais également à 5 ans. C'est même assez considérable comme recul. Nous n'avons pas de nouveaux signaux de tolérance sur ENBREL, dont l'analyse de tolérance est faite aussi bien sur le psoriasis, le psoriasis de l'enfant, qu'éventuellement d'autres indications, notamment rhumatologiques.
- Pour HUMIRA, on a un maintien du secours PASI 75 à 52 semaines, donc à un an, sans nouveaux signaux de tolérance.
- Pour le STELARA, on a également un maintien par une amélioration des scores PASI 75 et PASI 90 à S52. D'autre part, comme il y avait un petit warning sur un risque éventuel sur la croissance, des études complémentaires ont été réalisées, qui n'ont pas trouvé de modification des mesures anthropométriques chez les enfants qui étaient soumis au STELARA, ni de perturbation de la croissance sexuelle.
- Pour COSENTYX on a des données concernant le PASI 75 à 52 semaines, là encore, sans nouveaux signaux de tolérance chez ces patients.

Bien sûr, tous ces éléments sont sur des études observationnelles post-commercialisation et post-remboursement. On n'a pas bien sûr de données comparatives, mais ce n'est pas ce qu'on demande pour une réévaluation.

En conclusion sur l'efficacité, on a le maintien de l'effet clinique à moyen terme à S52, qui répond à une des premières interrogations de la commission lors de la première évaluation, voire à long terme pour ENBREL, puisque on a cinq ans maintenant de recul, des données à 5 ans d'observations.

Sur les données de tolérance, on n'a pas de nouveaux signaux retrouvés à plusieurs années d'utilisation, puisque comme vous l'avez vue sur la première diapositive, cela s'échelonne entre 3 et 21 ans de recul. Il me semble que comme on l'avait fait pour l'adulte, les résultats de ces études observationnelles devraient permettre d'aligner le périmètre du remboursement sur celui des AMM des produits.

Vous avez peut-être remarqué que vous n'avez pas prononcé le mot de Psobioteq parce que les critères d'inclusion de Psobioteq qui avaient permis d'élargir le périmètre du remboursement, c'était un registre qui ne concernait les patients qu'à partir de 18 ans. Bien entendu, on n'a pas de données sur l'enfant sur Psobioteq. Ce sont les données observationnelles des laboratoires.

Voilà très synthétiquement, ce que je pourrais vous dire sur cette réévaluation des biothérapies « historiques » dans le psoriasis de l'enfant et de l'adolescent. Vous avez compris que pour ma part, il me semble que l'indication du remboursement doit regrouper l'indication de l'AMM, mais je suis bien sûr à votre disposition pour en discuter si vous le souhaitez.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Avez-vous des commentaires ou des questions ? Moi non plus, je n'ai pas de commentaire particulier. L'alignement semble logique. Psobioteq, j'avais même la notion que les enfants n'étaient pas inclus, mais si, ils sont inclus.

M. GUILLOT.- C'est ce que j'ai dit. Je n'ai pas parlé de Psobioteq parce qu'il n'y a pas d'enfant dans le Psobioteq.

M. COCHAT, Président.- Ce n'est pas vraiment ce que je voulais dire, c'est que de principes ils ne sont pas inclus, c'est ça.

M. GUILLOT.- Ils ne sont pas inclus. Les critères d'inclusion de Psobioteq, c'est à partir de 18 ans. Cela ne concerne pas l'histoire d'aujourd'hui.

M. COCHAT, Président.- OK. Dans ce cas, merci beaucoup pour ton intervention Bernard.

M. BLONDON, membre de la CT.- Bonjour Bernard. J'ai juste une question : les données à S52 répondent-elles à nos interrogations sur le long terme ?

M. GUILLOT.- J'ai dit moyen terme. Je ne peux pas te donner les datas qui n'existent pas.

M. BLONDON, membre de la CT.- Parce que là, il y a une petite différence entre ENBREL et les autres tout de même.

M. GUILLOT.- C'est clair. Après, c'est maintenant des produits qui sont tellement utilisés qu'on n'a vraiment pas d'alerte, rien du tout. C'est à vous de trancher. C'est sûr qu'on a un recul considérable sur ENBREL, mais on a aussi une intensité de commercialisation considérable qu'on n'a pas par exemple, pour COSENTYX qui n'a que 3 ans de recul. C'est un produit qui a cette indication, mais il y a plein d'autres indications. On ne parle pas de taux de signaux de tolérance, mais ils sont bien connus.

Après, ta remarque est totalement pertinente. Je n'ai pas parlé de long terme. Je n'ai parlé que de moyen terme, sauf pour ENBREL effectivement.

M. COCHAT, Président.- Jean-Christophe.

M. MERCIER, membre de la CT.- Bonjour Bernard. Comment se fait-il que les signaux initiaux, qui étaient un peu d'inquiétude sur une cancérogénèse ne se soient pas retrouvés après ? C'est parce qu'on a un suivi qui est plus long terme ou c'est parce qu'il y a eu des modifications de posologie. Qu'est-ce qui pourrait expliquer ça ?

M. GUILLOT.- Il y a deux éléments de réponse. Le premier est que beaucoup de ces biothérapies ont d'abord été commercialisées dans la polyarthrite rhumatoïde. Il y avait dans la polyarthrite des cas de cancers, mais tu sais que la polyarthrite rhumatoïde est une pathologie qui prédispose à un certain nombre de cancers ou de lymphomes, à cause de la pathologie et pas spécifiquement à cause des traitements. Il y avait un *warning* là-dessus au départ. Ce *warning* est tombé sur la polyarthrite rhumatoïde, et il n'y a rien qui s'est confirmé dans les pathologies dermatologiques, avec le recul. Effectivement, cette ambiguïté tombe.

On retrouve dans le psoriasis chez l'adulte, des cancers cutanés qui sont surtout liés aux autres traitements du psoriasis, notamment la photothérapie dont on sait qu'elle peut provoquer dans certaines conditions, et si on ne prend pas les précautions nécessaires, un certain nombre de cancers cutanés. Mais également de la cyclosporine ou du méthotrexate qui peuvent être utilisés successivement chez ces patients. Chez l'enfant, on n'a pas de signaux particuliers, fort heureusement.

Après, des personnes qui ont eu ces biothérapies de première génération à l'âge de 6 ans et qu'ils poursuivraient de manière séquentielle jusqu'à l'âge du 80 ans, auraient-ils plus de cancers ? Tu comprends bien que je ne peux pas répondre à ta question. Mais on n'a vraiment pas du tout de signaux particuliers chez ces patients aujourd'hui.

M. MERCIER, membre de la CT.- Merci.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup à toi, Bernard. Bonne journée.

M. GUILLOT.- Bonne commission et à une prochaine fois. Je me déconnecte.

(Professeur Bernard Guillot quitte la séance.)

M. COCHAT, Président.- Merci. Je propose qu'on vote sur l'alignement ou pas avec l'adulte.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Pour : 22

Contre : 0

Abstention : 0

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants et vous étiez 22 pour l'alignement.

Un chef de projet pour la HAS.- Pierre, une petite question, c'était un vote pour l'alignement sur le périmètre de l'AMM, on est bien d'accord ?

M. COCHAT, Président.- Oui. OK, merci.