



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 mai 2019

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. SKILARENCE – Inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Pour ce dossier, personne n'a à quitter la salle.

M. LE PRÉSIDENT.- Le rapporteur est Bernard. [REDACTED] a la parole.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Nous voyons une demande d'inscription sécurité sociale et collectivité pour les spécialités SKILARENCE 30 mg et 120 mg, comprimé gastro-résistant à base de fumarate de diméthyle, qui a une indication dans le traitement des patients adultes atteints de psoriasis en plaque modéré à sévère nécessitant un traitement systémique.

Concernant sa posologie, il y a un schéma posologique avec une escalade de dose étalée sur neuf semaines, passant d'une dose 9 mg par jour à 720 mg par jour.

Les comparateurs de SKILARENCE sont les autres traitements systémiques ayant une AMM dans le traitement du psoriasis en plaque modéré à sévère de l'adulte, soit les spécialités à base de méthotrexate, l'acitrétine, la ciclosporine, l'aprémilast, OTEZLA (l'inhibiteur de phosphodiesterase-4), les anti-TNF alfa et les inhibiteurs d'interleukine.

L'efficacité et la tolérance du fumarate de diméthyle ont été évaluées dans une étude clinique de phase III, l'étude BRIDGE, cette étude était randomisée en double aveugle versus FUMADERM et versus placebo. La spécialité FUMADERM est une spécialité à base d'esters d'acide fumarique qui n'a pas d'AMM en France.

L'étude a été réalisée chez les patients ayant un psoriasis en plaque modéré à sévère nécessitant un traitement systémique. Les patients pouvaient être naïfs ou non de traitement systémique avant l'étude. Ils devaient arrêter leur traitement topique ou systémique le cas échéant pendant une période variable en fonction du type de traitement avant le début de l'étude. Les traitements ont été administrés selon le schéma posologique recommandé par l'AMM avec l'augmentation progressive des doses jusqu'à la neuvième semaine.

Les deux co-critères de jugement principaux évalués à 16 semaines étaient le pourcentage de répondeurs PASI 75 ou PGA 0 ou 1, c'est-à-dire lésion blanchie ou presque blanchie. Les analyses principales effectuées selon une procédure hiérarchique devaient premièrement démontrer la supériorité de SKILARENCE par rapport au placebo en termes de réponse PASI 75 et de réponse PGA 0 ou 1 et deuxièmement démontrer la non-infériorité de SKILARENCE par rapport à FUMADERM en termes de réponse PASI 75.

A noter qu'une analyse intermédiaire était prévue au protocole pour réajuster le nombre de patients inclus. Les conclusions de cette analyse n'ayant pas été suivies, le seuil de significativité des tests a été fixé à 0,0038. Un total de 704 patients ont été randomisés, dont 671 ont été inclus dans la population d'analyse. Dans 80 % des cas, les patients étaient naïfs de traitement systémique.

La supériorité de SKILARENCE par rapport au placebo a été démontrée sur les deux co-critères de jugement principaux évalués à sept semaines. Pour le pourcentage de répondeurs PASI 75, on a eu un pourcentage de 37,5 % pour SKILARENCE versus 15,3 % avec le placebo, soit une différence de 22,2 %. Pour le pourcentage de répondeur PGA 0 ou 1, on avait un pourcentage de 33 % avec SKILARENCE versus 13 % avec le placebo, soit une différence de 20 %.

En revanche, la non-infériorité de SKILARENCE par rapport à FUMADERM en termes de réponse PASI 75 n'a pas été démontrée dans la population en per protocole. On avait un pourcentage de répondeurs de 38,8 % avec SKILARENCE versus 42,7 % avec FUMADERM, soit une différence de -4,9 %.

Les principaux événements indésirables liés au traitement étaient fréquents. Il s'agissait principalement de troubles gastro-intestinaux, 60 % versus 27 % avec le placebo, en particulier des diarrhées, des douleurs abdominales et une nausée. Les autres effets indésirables fréquents étaient des bouffées congestives (21,5 % versus 2,2 % avec le placebo), une lymphopénie (9 % versus 0 %) et une éosinophilie (9 % versus 0 %). La plupart des effets indésirables ont été considérés comme non graves et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement.

Les risques importants identifiés faisant l'objet d'une surveillance particulière dans le plan de gestion du risque sont la diminution du nombre de leucocytes et de lymphocytes, les infections graves y compris l'encéphalite multifocale progressive, les affections gastro-intestinales, la survenue d'une protéinurie. Les risques importants potentiels sont les tumeurs malignes, les atteintes rénales (notamment le syndrome de Fanconi), hépatiques et les maladies liées à une éosinophilie. À noter que SKILARENCE est contre-indiqué en cas de maladie gastro-intestinale sévère et en cas d'atteinte rénale ou hépatique sévère.

L'administration de SKILARENCE nécessite la réalisation d'un bilan rénal et hépatique avant le traitement et pendant à raison d'un bilan tous les trois mois.

Le laboratoire est également fourni les résultats d'une méta-analyse de comparaison indirecte en réseau, réalisée selon la méthode bayésienne. Ces résultats suggèrent la supériorité de l'apremilast par rapport au fumarate de diméthyle en termes de réponse PASI 75 à S16, évalué par la probabilité d'avoir une réponse PASI 75 à S16, mais pas en termes de réponse PASI 90 ou de réponse PGA 0 ou 1 à S16.

À noter que nous n'avons pas de données probantes en termes de qualité de vie. Seules des données exploratoires avaient été fournies. Nous n'avons pas de comparaison versus les autres traitements systémiques, notamment le méthotrexate ou les derniers produits arrivés sur le marché, les anti-interleukines ou les anti-TNF alfa.

Pour ce produit, le laboratoire revendique un service médical modéré et une ASMR V.

Au niveau de la place dans la stratégie, compte tenu du caractère rotationnel de la stratégie, disposer d'une nouvelle alternative avant la mise sous biothérapie permettra d'améliorer la

prise en charge des patients. SKILARENCE est une nouvelle alternative thérapeutique par voie orale dans le traitement du psoriasis qui permettrait de retarder l'usage des biothérapies.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Bernard, je te cède la parole.

M. Le P^r GUILLOT.- Je ne suis pas tout à fait dans le même état d'esprit que sur le dossier que j'ai rapporté précédemment.

SKILARENCE : le positionnement, c'est même niveau que méthotrexate, après les premières lignes de traitement systémique. C'est avant des biothérapies. Ils se positionnent dans ce créneau.

C'est un dossier qui a une étude qui est méthodologiquement à peu près correcte. Il y a un co-critère de jugement principal. Ils ont tenu compte de la consommation du risque alpha. Ils ont fait une étude de supériorité versus placebo, de non-infériorité versus un comparateur. Nous allons en discuter. Sur le plan du design, nous sommes sur ce que nous demandons.

Simplement, l'étude n'a pas beaucoup de sens. Un des deux co-critères est le PASI 75. Clairement, aujourd'hui, il ne nous intéresse plus. Et quand nous voyons les résultats sur le PASI 75, nous sommes à 37 %, c'est-à-dire des chiffres très bas. Avec les biothérapies, nous avons mieux que cela sur le PASI 90. Donc nous avons une quantité d'effet faible versus placebo.

Versus FUMADERM, qui est un autre ester d'acide fumarique, on n'arrive pas à montrer que ce n'est pas non inférieur. On ne sait pas comment cela se positionne.

Là-dessus, nous avons quelque chose qui fait mieux que le placebo. Merci, mais dans le psoriasis, nous avons beaucoup de choses qui font mieux que le placebo. Et nous ne savons pas si nous faisons mieux qu'un autre ester d'acide fumarique. Là, nous restons sur notre faim.

Très clairement, en termes d'efficacité, nous avons un tout petit effet. Si ce produit était bien toléré, je dirais : un produit de plus dans le psoriasis sur une maladie qui dure 40, 50, 60 ans, ce n'est pas plus mal. La difficulté, c'est que la tolérance quotidienne est mauvaise. Il faut une montée en charge du produit. Il faut prendre d'abord un comprimé, puis deux, puis trois... C'est pour éviter des troubles digestifs qui surviennent quand même. C'est un facteur limitant assez précis quand on discute avec les collègues allemands qui l'utilisent. À la limite, on peut passer là-dessus pas beaucoup d'effet, une tolérance pas bonne au quotidien... On passe sur tout cela.

Ce qui m'ennuie, c'est que ce produit est responsable de leucoencéphalites multifocales progressives. Je viens de voir une étude de thérapie cellulaire qui va permettre de combattre les affections à JC et donc régler ce problème de façon quasi immédiate. Néanmoins, ce n'est pas aujourd'hui disponible et nous n'avons pas évalué cette thérapie cellulaire dans la Commission. Je ne suis pas certain que la leucoencéphalite multifocale progressive soit devenue une maladie bénigne.

Je rappelle qu'il y avait un produit, une des premières biothérapies de psoriasis, l'efalizumab, qui avait été responsable de cas de leucoencéphalites multifocales progressives. Pour cette raison, le produit avait été retiré du marché.

À la lecture du dossier, je ne me battra pas sur le SMR important d'autant que le laboratoire demande du modéré. Je ne suis pas certain que l'on rende service aux malades en mettant à leur disposition ce produit compte tenu des alternatives dont on dispose et de l'absence d'élément nous permettant de savoir où il se positionne dans la stratégie.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci de ta prudence sur ce produit.

M. le P^r CLANET.- Loin de moi l'idée de discuter de l'efficacité du diméthyle fumarate dans le psoriasis ! Je n'en ai pas la compétence. Mais on l'utilise beaucoup avec le TECFIDERA qui est exactement la même chose. C'est du diméthyle fumarate utilisé à la dose 140 mg par jour chez les personnes qui ont des scléroses en plaques. Il y a actuellement un grand nombre de patients traités par ce médicament.

J'interviens un peu sur les effets indésirables. Ils apparaissent le premier mois en général. Une fois passé le premier mois, les effets indésirables digestifs ou les flushs ne posent plus guère de problème, puisque ceux qui ont des troubles digestifs importants arrêtent avant.

Je reviens sur la leucoencéphalopathie multifocale. Elle est liée au fait qu'il y a, chez 10 % des patients, une lymphotoxicité de produit qui nous a amenés, dans le cadre du plan de gestion du risque, à demander systématiquement un contrôle du taux de lymphocyte trimestriel. Cette lymphotoxicité peut apparaître dans les premiers mois, ou elle peut apparaître beaucoup plus tardivement. Dans tous les cas, les leucoencéphalopathies multifocales progressives qui ont été rapportées avec le TECFIDERA sont liées au fait il y a chez tous ces patients à une lymphopénie qui est apparue et qui n'a pas été prise en considération.

Il y a incontestablement un certain nombre d'inconvénients qui sont gérables dans le suivi, à partir du moment où on considère que l'efficacité thérapeutique est parallèle. À titre anecdotique, j'ai traité une fois un patient avec du TECFIDERA qui est revenu me voir quelque temps après en disant : « Docteur je ne sais pas ce qu'est votre produit. Sur la SEP, je ne sais pas s'il fait quelque chose, mais j'avais un psoriasis, ça va mieux ! »

M. LE PRÉSIDENT.- Je cède la parole à Catherine pour la contribution des associations de patients.

M. le P^r SIMONIN.- C'est France Psoriasis qui vient témoigner de la difficulté des personnes touchées par cette maladie, avec des atteintes douloureuses en fonction de l'étendue et de la localisation, un déficit d'information, et la gravité est souvent sous-estimée. Dans 80 % des cas, on a des démangeaisons difficiles à contrôler.

Sur l'expérience des thérapeutiques actuelles, ils parlent des topiques, des UVA et B, des systémiques avec des effets indésirables importants, les biothérapies avec des phénomènes

d'échappement. Ils contribuent en disant qu'ils sont en errance, découragement, résignation et en attente de solutions qu'ils ne trouvent pas forcément.

Sur ce médicament, en particulier, il n'y a pas d'expérience sur le médicament évalué. C'est pourquoi je dis que c'est plutôt un témoignage de la difficulté des personnes touchées. Puis, ce n'est que de la littérature qu'ils reprennent. L'exposé nous a largement informés sur ce traitement.

M. Le P^r GUILLOT.- Merci, Michel, pour ton intervention. C'est important d'avoir aussi cet éclairage-là. Mais nous sommes dans deux situations bien différentes. C'est toujours difficile de hiérarchiser les fardeaux de maladies, mais je pense que les conséquences fonctionnelles, voire vitales, de la sclérose en plaques versus celles du psoriasis ne sont pas comparables. Par ailleurs, nous avons vu beaucoup de choses qui bougent dans la sclérose en plaques, mais nous sommes encore en recherche de traitement. La gravité de la sclérose en plaques permet de justifier un suivi biologique, un monitoring, etc., et peut-être une prise de risque plus importante que pour un psoriasis, notamment non articulaire.

Loin de moi l'idée de dire que le psoriasis est une maladie bénigne ! C'est une maladie extrêmement ennuyeuse. L'association de patients le décrit bien. La vie des gens est transformée sur le plan social, affectif, etc. C'est très compliqué. Néanmoins, ces maladies n'entraînent pas de déficit fonctionnel, sauf le déficit psychosocial.

Je trouve que cette prise de risque est importante. Comme le disait François, avec une prise de risque importante avec une quantité d'effet majeur, on apprécie la balance. 35 % de PASI 75, ce sont des résultats faibles et très limités avec une étude qui ne nous permet même pas de nous positionner : faut-il le donner avant ou après le méthotrexate ? Avant ou après la ciclosporine ? On ne sait pas. Cette étude est bien faite, mais elle ne nous apporte rien. C'est embêtant !

Personnellement, je ne me battra pas pour dire que nous avons vraiment besoin de ce médicament. C'est une manière de dire que si la Commission dans sa grande sagesse vote un SMR insuffisant, cela n'aura rien de choquant.

M. LE PRÉSIDENT.- Sans remettre en cause la sévérité de la maladie, tu soulignes des points majeurs sur les effets relativement faibles et les effets indésirables importants.

Nous pouvons passer au vote, si vous le voulez bien. La revendication du laboratoire est un SMR modéré ? Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

M. LE PRÉSIDENT.- Il n'y a personne pour compter.

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- Il faut défalquer la voix de M. Vanier.

M. LE PRÉSIDENT.- Cet incident mis à part, nous devons revoter en présence de Caroline.

Qui est pour un SMR modéré ?

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : unanimité.

Merci, Caroline, pour ta présence et ton analyse. Nous pouvons adopter.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, nous avons deux possibilités pour l'adoption, le 22 ou le 5. Comme c'est un SMR insuffisant, nous proposons le 22... Ou le 5. Nous verrons en fonction de la rédaction du projet d'avis. C'est ce dont nous discutons.

M. LE PRÉSIDENT.- Très bien.

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