



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 juillet 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occupations 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. Audition - Inscription (CT) : SKILARENCE

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Aucun membre n'est invité à quitter la salle.

(Les représentants d'Almirall entrent en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour et merci de nous avoir rejoints. Nous allons parler de Skilarence. Il y a une brève présentation du chef de projet concerné. [REDACTED], tu as la parole pendant quelques minutes.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Il s'agit de la demande de prise en charge de Skilarence à base de fumarate de diméthyle. Ce médicament commercialisé par le laboratoire Almirall est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modérées à sévères et qui nécessitent un traitement systémique. La Commission, pour rappel, a rendu un projet d'avis le 22 mai 2019 et a conclu à un SMR insuffisant au regard des thérapies disponibles. Elle a considéré que Skilarence n'était pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Concernant la place dans la stratégie thérapeutique, la Commission a conclu que Skilarence n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique au regard des alternatives disponibles et selon les arguments suivants : d'une part, une faible efficacité du fumarate de diméthyle démontrée uniquement *versus* placebo dans un contexte ou une comparaison *versus* un traitement actif réalisable et sur un critère de jugement qui était peu contraignant en termes de réponses cliniques à atteindre au regard de l'efficacité des traitements les plus récents.

Il y avait également comme argument l'absence de démonstration de non-infériorité de Skilarence *versus* Fumaderm, qui est un médicament à base d'esters acide fumarique, qui est utilisé en Allemagne, mais qui n'a pas d'AMM en France, l'absence de démonstration de non-infériorité n'ayant pas été établie, notamment dans la population per protocole. Il y avait également l'absence de comparaison aux traitements systémiques biologiques et non biologiques qui sont disponibles en France, compte tenu du profil de tolérance de Skilarence avec de nombreux risques, notamment des troubles gastro-intestinaux et des bouffées congestives, mais également des troubles hématologiques et des troubles qui peuvent être potentiellement très graves avec notamment des infections graves, dont la LEMP et des troubles hépatiques, rénaux et hématologiques.

Enfin, le dernier argument, c'est l'absence de données d'efficacité de tolérance à long terme.

Le laboratoire Almirall a souhaité être auditionné par la Commission.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous vous cédon la parole. Vous avez un quart d'heure.

M. DUBOIS (Almirall).- Merci beaucoup, M. le Président. Chers membres de la Commission. Comme vous l'avez dit, nous avons demandé une audition pour le produit Skilarence, parce que nous voulons présenter des éléments importants de notre point de vue. Au niveau des participants de la part d'Almirall, il y a moi-même, je suis le directeur général, Frédéric Dubois, il y a Marco Follet, notre pharmacien responsable d'Almirall France et notre médecin interne, docteur Ignasi Pau, qui est notre global medical advisor pour le produit Skilarence.

Nous avons deux experts cliniques qui nous accompagnent aujourd'hui, le professeur Carle Paul, chef de service de dermatologie de Toulouse, et le professeur Thomas Bieber, chef du département de dermatologie et d'allergies de l'hôpital de Bonn, en Allemagne, qui est parfaitement bilingue et qui vient aussi vous présenter ses expériences avec la molécule diméthyle fumarate.

Les liens d'intérêt des deux professeurs sont présentés sur les deux slides suivants. Vous pouvez les regarder en cas de nécessité.

Au niveau de l'objet de l'audition, le laboratoire Almirall répète qu'il sollicite un SMR modéré pour le Skilarence dans le traitement des patients atteints de psoriasis en plaques modérées ou sévères nécessitant un traitement systémique.

Je passe la parole au professeur Carle Paul.

M. le P^r PAUL, pour Almirall.- Merci. Bonjour, M. le Président. Mesdames, messieurs, chers collègues. Je me présente, Carle Paul, je suis dermatologue au CHU de Toulouse. J'ai créé ma première consultation de psoriasis en 1995 à l'hôpital Saint-Louis, à Paris, il y a maintenant 24 ans. Cela peut paraître long, mais c'est peu par rapport à la durée de vie d'un patient avec un psoriasis, la durée de vie avec la maladie. Le psoriasis débute en général entre 15 et 30 ans, ce qui fait qu'il va accompagner les patients avec un psoriasis modéré à sévère, pendant 40 à 50 ans. Parfois plus. Le rôle du clinicien est d'aider le patient à gérer la maladie, à faire disparaître le plus complètement possible les lésions de façon à avoir le moins de retentissement possible sur sa qualité de vie et sa capacité à réaliser sa vie.

Comment est pris en charge le psoriasis modéré à sévère à France ? Il y a deux stades de prise en charge. La première ligne pour le psoriasis modéré à sévère, ce sont les dermatologues libéraux, qui représentent à peu près 60 % des dermatologues. Ces dermatologues libéraux ont assez peu

d'options thérapeutiques. Nous y reviendrons. 20 % des dermatologues sont hospitaliers purs. Ce sont eux qui ont la capacité de prescription des biothérapies et de la ciclosporine, qui sont des médicaments à réserve hospitalière. Et 20 % des dermatologues ont une ou deux vacations à l'hôpital et qui font en général des tâches particulières.

Si on se concentre sur les dermatologues libéraux, qui sont la première ligne de prise en charge, ils ont à leur disposition l'acitrétine, qui est un vieux médicament, un dérivé de la vitamine A, dont l'efficacité est faible et qui n'est pratiquement plus utilisé, notamment chez la femme en âge d'avoir des enfants du fait d'un risque tératogène important qui se prolonge jusqu'à trois ans après l'arrêt du traitement.

Il y a la photothérapie. Elle tend à tomber en désuétude, parce qu'il faut aller trois fois par semaine chez le dermatologue. La plupart des gens dans la vie moderne n'ont pas la disponibilité pour le faire, parce que les dermatologues libéraux ne s'équipent plus de cabine de photothérapie, puisqu'au niveau rentabilité, ce n'est pas viable.

Il reste principalement le méthotrexate et l'apremilast. Ce sont des médicaments qui ont une efficacité modérée. On sait d'après les registres qu'en moyenne, la persistance du traitement est de l'ordre de six mois à un an.

On manque d'options thérapeutiques pour ces patients utilisables par les dermatologues de ville.

En deuxième ligne arrive le dermatologue hospitalier qui prescrit les médicaments à réserve hospitalière. En résumé, peu d'options thérapeutiques en ville pour la prise en charge du psoriasis.

Il y a eu des questions de la Commission concernant le critère de jugement qui a été utilisé dans les études Skilarence, le PASI 75. Il a été utilisé comme critère principal jusqu'en 2017, 2018. Il a été considéré comme un bon critère. On le considère encore comme un bon critère.

Dans les recommandations françaises sur le traitement du psoriasis élaborées sous la direction de mon collègue et maître Bernard Guillot, le PASI 75 est retenu, mais pas seulement. C'est-à-dire que si l'on obtient PASI 75, il faut de façon concomitante un effet positif sur la qualité de vie et sur des localisations affaçantes comme le visage et les mains. Mais le PASI 75 est un critère pertinent et l'a toujours été.

Si nous regardons l'efficacité des thérapeutiques de première ligne, méthotrexate, apremilast et Skilarence, environ un tiers des patients vont atteindre ce PASI 75. Cela peut paraître peu, mais c'est déjà un tiers des patients contrôlés par ces thérapeutiques de première ligne. À vrai dire, il

n'y a pas énormément de différence entre les trois produits, si nous regardons les taux de PASI 75 atteints avec des trois produits.

Je considère que Skilarence peut représenter une option supplémentaire pour les patients et pour nous, les spécialistes, et particulièrement nos collègues spécialistes de ville en France, comme c'est le cas dans de nombreux pays européens, dont l'Allemagne. Le professeur Bieber nous en parlera dans quelques instants.

Évidemment, tous ces traitements ont des bénéfices et des risques. Ils nécessitent une surveillance régulière. La surveillance existe avec le méthotrexate, qui est un traitement qui demande une surveillance biologique. L'acitrétine demande une surveillance biologique. Il faut bien sûr faire attention à la tératogénicité. Il y a un bilan biologique avec le méthotrexate, parce qu'il y a des effets indésirables qui peuvent survenir très rapidement, notamment les troubles hématologiques ou à plus long terme comme l'atteinte hépatique. Avec l'apremilast, c'est une surveillance clinique, mais il y a aussi une surveillance de la CMI puisque des cas de dépressions et de suicides ont été rapportés après le lancement.

Je pense que les dermatologues et les dermatologues de ville sont capables et habitués à effectuer une surveillance clinique et biologique des traitements systémiques du psoriasis et seront capables d'effectuer la surveillance avec le Skilarence pour éviter les effets indésirables graves et rares qui ont pu être décrits avec des produits similaires.

Un focus également sur le risque de leucoencéphalite qui a inquiété à juste titre la Commission. Je vais passer la parole au pharmacien responsable qui a colligé pour vous une synthèse de ses données de sécurité.

M. FOLLET (Almirall). - Bonjour, M. le Président. Mesdames et Messieurs les conseillers. Je souhaitais faire un focus avec vous sur le risque de LEMP associé aux esters d'acide fumarique. À ce jour, 15 cas de LEMP ont été observés avec les esters d'acide fumarique, et non pas avec Skilarence. Je tiens à le préciser. Ces cas ont été répertoriés dans EudraVigilance. Il y en a 11 pour Fumaderm et quatre pour Psorinovo, qui est une préparation magistrale commercialisée aux Pays-Bas.

Pour ces cas, il faut noter que soit les règles de surveillance n'étaient pas suivies, soit elles étaient respectées, mais on observait une lymphopénie inférieure à 700, souvent prolongée et sans réduction ou arrêt du traitement.

Comme vient de nous le rappeler le professeur Carle Paul, les dermatologues ont l'habitude de faire un suivi des traitements. Concernant Skilarence, on surveille les lymphocytes et leucocytes tous les trois mois. Si les lymphocytes sont compris entre 700 et 1 000, il convient de passer à une surveillance mensuelle, et ce jusqu'au retour à un taux supérieur ou égal à 1 000 confirmé par deux analyses consécutives. Si les lymphocytes sont inférieurs à 700, il convient de procéder à un arrêt du traitement si les résultats sont confirmés par un deuxième test. Si les leucocytes sont inférieurs à 300, il convient également de procéder à un arrêt du traitement.

En fait, pratiquement, ce qui se traduit par un plan de gestion du risque LEMP comme suit. Tout d'abord, un seuil de taux de lymphocytes plus conservateur à 700 que celui de Fumaderm qui était fixé à 500. Ensuite, des règles de surveillance hématologique avant et pendant le traitement. Du matériel pédagogique vraiment spécifique qui sera mis à disposition des professionnels de santé. Enfin, deux études dédiées PASS menées par Almirall en plus du suivi de pharmacovigilance habituel.

Avec le recul dont nous disposons en patients/année en termes d'exposition avec Skilarence, en cumulatif, on peut dire qu'aucun cas de LEMP n'a été observé ni dans l'étude pivotale, Bridge ni dans les essais post-commercialisation, l'essai de phase 4 en cours ni en post-commercialisation. À ce jour, comme on vous l'a déjà dit, 12 pays ont commercialisé Skilarence, dont l'Allemagne.

Je passe la parole à Thomas Bieber pour faire part de son expérience.

M. le P^r BIEBER, pour Almirall - Bonjour, M. le Président. Chers collègues. C'est un plaisir pour moi de vous faire part de notre expérience en Allemagne. C'est historiquement déterminé, nous avons accès à ce médicament depuis de très nombreuses années, soit d'abord en formule magistrale, jusqu'à une AMM en Allemagne en 1994, puis le traitement de nombreux malades que nous avons suivis ces dernières années.

Depuis que j'ai repris la direction du service de dermatologie de l'hôpital universitaire de Bonn, j'ai rétrospectivement regardé ce qui concerne les malades que nous avons traités. Nous avons un follow up de 1 400 malades traités ces 20 dernières années avec Fumaderm ou Skilarence. La plupart de ces malades sont très bien contrôlés. Nous avons des blanchiments avec des doses de Fumaderm ou de Skilarence nettement inférieures à ce qui est préconisé dans la SMPC. J'ai des malades blanchis avec un ou deux comprimés par jour, ce qui, en termes de cost effectiveness, est très intéressant. C'est comparable au méthotrexate avec moins de problèmes en ce qui concerne

les effets secondaires.

Les malades sont extrêmement contents de ce genre de traitement. Pour nous, cela reste un traitement de première ligne. Actuellement, sur la base des données que nous avons, notre registre « pso » baisse en Allemagne. 40 % des malades atteints de psoriasis modéré à sévère sont sous Skilarence ou Fumaderm. C'est quand même quelque chose de considérable. Il n'y a rien l'instant, d'après ce que nous avons dans nos données, aucun cas de LEMP, en particulier chez les 1 400 malades que nous suivons depuis une vingtaine d'années, ou même plus longtemps.

Je pense que pour nous, et dans le marché allemand, le système allemand, le Fumaderm et le Skilarence ont une place importante en première ligne. C'est une option que la plupart de mes collègues dermato installés utilisent régulièrement en première ligne avant l'utilisation de biologique.

M. DUBOIS (Almirall).- Comme conclusion, Monsieur le Président, chers membres, avec tous les éléments présentés, nous pensons que pour les patients français, c'est une option supplémentaire pour le traitement systémique du psoriasis en plaques. C'est la raison pour laquelle Almirall sollicite un SMR modéré dans cette indication.

Merci pour votre attention. Nous sommes disponibles pour toute question de votre part.

Merci beaucoup.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup pour votre exposé. Avez-vous des questions ou remarques ?

M. Le P^r GUILLOT.- Merci pour la présentation. Merci, Carle, d'avoir bien resitué le parcours d'un patient psoriasique avec à la fois le côté prise en charge libérale et la prise en charge hospitalière. Nous sommes clairement dans la prise en charge libérale ici.

J'ai quelques questions sur les choix qui ont été faits de démonstration de votre efficacité. Tu as signalé que PASI 75 restait un critère acceptable et accepté, mais tu as rajouté que la notion de qualité de vie était nécessaire. Or, là, la qualité de vie, dans votre étude, elle est parmi les critères de jugement secondaire sans hiérarchisation. Nous n'avons pas de notion de qualité de vie avec votre produit. Cela enlève un peu de force.

La deuxième chose, c'est le comparateur. C'est très étonnant de comparer deux esters d'acide fumarique avec une présentation légèrement différente, mais quand même avec un seuil de non-infériorité de 15 %. C'est énorme. Nous aurions aimé 12 maximum, 10 si possible. La non-infériorité n'est pas démontrée. Vous ne démontrez que contre le placebo.

La robustesse des résultats que vous obtenez, en tout cas ce que vous nous montrez dans le dossier, indépendamment de l'expérience, Thomas, que tu peux avoir sur les patients que tu traites depuis longtemps, puisque l'Allemagne a ce produit depuis longtemps, est faible. Nous sommes obligés de juger ce qu'il y a dans le dossier, et pas seulement l'expérience clinique.

Clairement, sur la robustesse de la démonstration de l'efficacité, nous sommes un peu en difficulté.

Contrebalançant cela, nous aimerions une tolérance parfaite. Certes, avec Skilarence, nous n'avons pas de LEMP. Tant mieux, mais c'est un effet classe. Il y aura un jour des LEMP sous Skilarence.

Aujourd'hui, nous ne pouvons pas nous permettre d'accepter de mettre nos patients psoriasiques sous un produit qui peut entraîner ce type de maladie neurologique. Je rappelle que l'éfalizumab avait été arrêté au bout de trois LEMP qui avaient été assez rapprochés dans le temps et qui avaient amené à l'arrêt de commercialisation du produit.

Le problème des LEMP reste très préoccupant. Bien entendu, la surveillance est proposée. Elle est raisonnable, réaliste et peut être faite jusqu'au jour où elle ne le sera pas. Vous avez montré que même chez des patients qui ont subi cette surveillance, les conséquences n'ont pas été prises. Le traitement a été continué à la même dose et les patients ont fait des LEMP.

Ce sont mes commentaires sur le dossier. Je partage ton avis, Carle, sur les options supplémentaires qui sont toujours les bienvenues dans le psoriasis. C'est 40 ans de suivi et il n'y a pas un traitement qui réglerait le problème. Mais je ne suis pas certain que ce soit Skilarence qui règle le problème.

M. LE PRÉSIDENT. Les propos de Bernard sont clairs. Nous avons d'abord buté sur le problème de l'efficacité, puis sur la tolérance. Avez-vous des remarques sur l'évaluation de l'efficacité ?

M. le P^r DIEBER, pour Almirall. Je me permets d'intervenir. Je suis un peu confus de la discussion sur l'efficacité. Si ce médicament n'était pas aussi efficace, j'ai du mal à expliquer pourquoi 40 % de nos malades sont sous ce médicament depuis une vingtaine d'années. C'est mon premier commentaire.

Mon deuxième commentaire, c'est qu'évidemment, il y a eu certainement des erreurs faites dans le design des études, mais si nous faisons appel au well-established use, en termes réglementaires, le médicament fait partie de ce type d'approche où une longue expérience, une très bonne

expérience, pour beaucoup de malades... Encore hier, j'ai vu un malade ravi, qui m'a dit : « Cela fait 15 ans que je suis sous ce médicament. Je suis complètement blanchi, je n'ai plus aucun problème. » En plus, il économise beaucoup d'argent au système de santé allemand. En termes de prix, de cost effectiveness, pour moi, c'est l'équivalent du méthotrexate. Donc, il n'y a pas beaucoup de discussion à ce niveau-là.

En termes de sécurité, même discussion. 1 400 malades. Aucun cas de LEMP pour l'instant. Là aussi, je me sens rassuré. Je n'ai aucun problème en termes de benefit-risk ratio à ce niveau. Je suis étonné de l'opinion exprimée ici. Je la respecte, mais cela ne correspond pas à nos expériences cliniques, empiriques et même scientifiques. Nous avons beaucoup de résultats.

M. LE PRÉSIDENT.- À l'inverse, nous respectons beaucoup l'expérience des praticiens, votre expérience clinique qu'il y a pu avoir en utilisant ce produit. Mais au sein de cette Commission, nous sommes obligés d'évaluer les études avec des critères médico-scientifiques stricts. Il faut le comprendre. Vous vouliez prendre la parole.

M. le P^r PAUL, pour Almirall.- Je voulais revenir sur le problème des effets indésirables graves rares. C'est terrible, regrettable, mais cela peut arriver avec chaque produit quand les critères de surveillance ne sont pas appliqués. Nous avons perdu un patient qui a fait une tuberculose disséminée sous anti-TNF. Cela n'a pas été diagnostiqué à temps. Il est décédé. Nous avons perdu des patients sous méthotrexate, parce qu'ils avaient une insuffisance rénale, une carence en folates, ils ont fait une agranulocytose aiguë et sont décédés.

En général, et c'est ce qui est très important, c'est que c'est dans ces rares cas où la surveillance adéquate n'est pas faite, mais cela peut survenir avec n'importe quel produit. La différence avec l'éfalizumab, c'est que les LEMP survenaient au cours du temps sans moyen de les prévenir ni de savoir quels étaient les patients à risque. Là, nous avons un plan de gestion des risques, nous sommes dans une situation différente.

M. DUBOIS (Almirall).- M. le Président, pour répondre à la question sur l'efficacité, notre médecin francophone ne pouvait pas être présent. Notre global medical advisor, qui parle uniquement anglais, veut peut-être indiquer quelque chose sur l'efficacité.

Vous acceptez qu'il vous réponde en anglais ?

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, bien sûr.

M. DUBOIS (Almirall).- Merci beaucoup.

M. Le D^r PAU (Almirall).- *(Intervention en anglais)*

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. [REDACTED] et Michel.

M. le P^r NIAUDET.- Dans les cas de LEMP, est-ce qu'il y a une relation entre la dose que reçoit le patient et la survenue de la complication ? Dans les cas qui ont été décrits, est-ce qu'il y a cette relation ou pas ?

M. DUBOIS (Almirall).- Un instant, s'il vous plaît.

M. Le D^r PAU (Almirall).- *(Intervention en anglais)*

M. LE PRÉSIDENT.- Thank you.

M. le D^r ROSENHEIM.- Vous nous avez dit que sur l'échantillon de 1 400 patients, vous aviez eu zéro cas de LEMP. Comme pour tout échantillon, il y a un intervalle de confiance. Sur 1 400, cela va de 0 à 3,4 pour 1 000. Donc, le risque n'est pas nul. Même si vous avez observé zéro, demain, vous risquez d'observer au moins 1.

M. le P^r BIEBER, pour Almirall.- Je suis complètement d'accord avec vous. C'est n'est pas un problème. Je veux rapporter l'expérience de notre clinique de 1 400 malades. Je ne prétends pas non... Je dis simplement que je n'en ai pas vu, cela n'a pas été rapporté. Je ne peux pas exclure que des malades ont déménagé, sont allés ailleurs et ont fait une LEMP. Ce sont des choses qui arrivent.

Pour l'instant, après les retours que j'ai, j'ai fait une demande au niveau du BFARM pour m'enquérir des données colligées. Il n'y a aucun signal de ce côté-là. Je considère que c'est un traitement, si l'on considère les mesures de précaution, qui est safe. Je pense que 40 % de prescription en première ligne en Allemagne, s'il y avait vraiment quelque chose de sévère à considérer, le BFARM aurait réagi déjà en Allemagne et aurait retiré les médicaments du marché. Ils sont très sévères et astringents.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Dernière question brève de Michel.

M. le P^r CLANET.- Une question au Professeur Bieber. Je voudrais savoir quel est le pourcentage de patients chez lesquels vous arrêtez le traitement à cause de la lymphotoxicité et d'un chiffre de lymphocytes inférieur à 700.

M. le P^r BIEBER, pour Almirall.- Dans mon expérience, quand nous suivons les malades et que l'on fait un suivi de l'hématologie, généralement, je suis très strict. J'élimine les malades quand je vois que l'on descend en dessous de 1 000. C'est plus safe que ce qui est préconisé avec les 700. C'est

mon attitude personnelle.

Dans PsoBest, dans le registre que nous avons en Allemagne, quand nous regardons la survie du médicament dans le drug survival, actuellement, les données récentes que nous avons, qui ne sont pas encore publiées, c'est 52 mois par rapport à une quarantaine de mois pour un biologique. Vous avez une survie du médicament nettement supérieure par rapport au biologique de première et deuxième générations. Pour moi, c'est un élément supplémentaire pour dire qu'il n'y a pas beaucoup de risques.

Pour revenir concrètement à votre question, dans mon expérience personnelle, 5 à 10 % des malades arrêtent, parce que les lymphocytes ont dégringolé. Pour le reste, c'est sans problème.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup pour toutes ces précisions. Nous allons délibérer.

(Les représentants d'Almirall quittent la séance.)

Bien. Eux nous disent que c'est une option supplémentaire, ce que l'on ne remet pas en cause. Bernard l'a dit clairement, c'est en termes d'évaluation de l'efficacité et de tolérance que nous avons mise à mal.

M. Le P^r GUILLOT.- Ils sont venus avec de grosses pointures. Thomas Bieber est un homme remarquable. Il a fait sa formation en Strasbourg, qui est une excellente école. Il est réclamé en Allemagne à cor et à cri. Carle Paul est un grand dermatologue.

La grosse difficulté, c'est que l'expérience de Thomas, cela fait des années qu'en Allemagne, ils utilisent ce produit. Et en France, ça fait des années que nous nous demandons pourquoi ce produit est utilisé en Allemagne et pas chez nous. Quand Skilarence est arrivé, on s'est dit que c'était bien, que ça allait combler un vide.

Mais comme tu l'as dit, nous ne jugeons pas sur l'expérience de Thomas, même si on la respecte très fortement, mais sur le dossier remis. Or, il n'est pas bon. Nous sommes obligés de le dire. De temps en temps, je suis très indulgent avec les dossiers, mais là, nous sommes obligés de le dire.

Nous avons une comparaison qui n'a pas de sens. Nous avons un seuil de non-infériorité énorme pour une comparaison de deux produits identiques.

Ils donnent même une méta-analyse qui montre que l'apremilast fait mieux qu'eux. C'est dans le dossier, c'est correct.

Ensuite, il y a le problème des effets secondaires. J'ai bien aimé la question de Michel Clanet. Dans l'étude, c'est 24 % d'arrêt pour effets secondaires. Un patient sur quatre arrête le traitement pour

effets secondaires. Peut-être que les gens de l'étude bridge sont moins compliants que les Allemands dans la prise de leur traitement. Je n'en sais rien. Mais ça fait beaucoup pour un traitement de première intention que l'on présente un peu comme un truc de plus. Oui, un truc de plus, nous en avons besoin, mais si mes collègues vous ont convaincus, nous pouvons arriver à du faible, mais je ne retire rien au rapport effectué il y a un mois ou deux mois.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous sommes là, après une audition des laboratoires, pour voir si les éléments qu'ils apportent peuvent modifier notre jugement. D'après toi, non. Est-ce que quelqu'un a quelque chose à dire ?

M. le D^r BLONDON.- Il y a une démonstration d'un effet contre placebo, cela fait quand même quelque chose, ce médicament. Cela n'a-t-il pas une place, même petite ou étroite, dans la stratégie thérapeutique où il y a beaucoup d'insatisfaction dans le traitement et des besoins non couverts ?

M. Le P^r GUILLOT.- Le besoin est couvert. Il y a toujours des demandes, mais il est quand même largement, partiellement couvert.

Ma réflexion, c'est qu'une LEMP va arriver chez un psoriasique, qui sera suivie bien ou pas bien. Bien et pas bien. Et ce jour-là, on nous dira que nous savions que des LEMP arrivaient avec ce traitement. On nous dira : « Vous traitez une maladie de peau, extrêmement affichante, grave sur le plan psychosocial. » Ce n'est pas à moi que l'on va dire que ce n'est pas une maladie grave, le psoriasis, sur le plan psychosocial. Mais ce n'est pas une maladie de destruction, de handicap en dehors du psychosocial. Nous le vivons tous les jours, des effets très graves qui apparaissent avec des maladies qui n'ont pas de gravité vitale, mais psychosociale. Cela se passe toujours très mal avec les associations de patients.

Avec la première LEMP qui va arriver, l'association France Psoriasis dira que l'on savait qu'il y avait des LEMP avec le produit et que nous l'avons quand même pris. Bien sûr, mon jugement est peut-être biaisé par cela, mais nous sommes aussi là pour la sécurité des patients.

Nous n'aurions aucun médicament contre la maladie, bien sûr. Nous serions dans le cadre d'un cancer, bien sûr. Mais ce n'est pas le cas.

M. le P^r CLANET.- Je voulais rajouter un petit mot. Tu as tout à fait raison, Bernard, ce type de médicament va être pris pendant 15 ou 20 ans. On se rend compte que dans les suivis des patients qui ont du Tecfidera, par exemple, à partir du moment où le médicament est bien toléré, arriver à

ce que le patient fasse tous les trois mois sa prise de sang, c'est compliqué. Surtout quand cela se passe bien et qu'ils vont bien. Or, la lymphotoxicité peut arriver n'importe quand avec ce médicament, et non pas au début du traitement. Pour le Fumaderm et les études allemandes, il y en a qui sont arrivées après des années. À un moment donné, on se retrouve avec une lymphopénie à moins de 100 lymphocytes par mm³. Ce risque y est.

M. Le P^r THIERRY.- Est-ce que l'on sait si le risque de LEMP augmente si l'on a une baisse du taux de lymphocyte ? Il parlait de 10 à 20 % d'arrêt en Allemagne sur les 40 % en première ligne qui sont traités avec ce médicament. Cela veut dire qu'ils ont un très bon suivi du décompte lymphocytaire, donc ils évitent le risque de LEMP comme cela. Est-ce que le risque augmente proportionnellement si nous avons une mauvaise surveillance ?

M. Le P^r GUILLOT.- Je ne sais pas. Ce qui est informatif, c'est ce qu'ils ont rapporté sur le fait que 11 des LEMP sont arrivés chez des patients dont on s'est aperçu que le taux de lymphocyte était passé en dessous de 700 et qu'il n'y avait pas eu de conséquence thérapeutique. Le praticien n'avait pas arrêté ou diminué le traitement.

M. le P^r CLANET.- Au départ, ils ne surveillaient pas le taux de lymphocytes. C'est, parce qu'il y a eu des LEMP que l'on s'est rendu compte que. Les patients avaient des lymphopénies à 100 lymphocytes par mm³.

[REDACTED], pour la HAS.- Un commentaire. Je pensais au commentaire d'un des experts qui suggérerait que le produit aurait pu être pris avec une procédure basée sur un usage médical bien établi. Cela m'a laissé perplexe sur l'avis rendu par la Commission avec [REDACTED], qui est cheffe de projet. Deux études post-inscription ont été demandées par l'Agence européenne pour documenter la tolérance. *A priori*, l'EMA veut avoir des tolérances sur le long cours. Il y a deux études : une en cours et une à faire.

M. LE PRÉSIDENT.- Très bien. Nous pouvons passer au vote. Le laboratoire demande un SMR modéré. Qui est pour ? SMR faible ? SMR insuffisant ? Abstention ?

(Il est procédé au vote.)

Modification en SMR faible : 5 voix

Maintien du SMR insuffisant : 13 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Une petite précision sur l'avis. Nous vous proposons au regard de vos discussions de rajouter... Actuellement, l'absence de place est bien argumentée. Vous l'aviez

validée. Mais nous pouvons ajouter l'absence de données sur la qualité de vie, comme dit par Bernard. Nous avons des résultats que sur le PASI 75 peu contraignant et l'absence de données sur la qualité de vie. Seriez-vous d'accord ?

M. LE PRÉSIDENT.- Nous insisterons souvent sur la qualité de vie. Nous l'avons redit au LEEM. On le dit régulièrement aux laboratoires. Nous estimons que cela doit être dans tous les dossiers.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- On garde le libellé actuel de la place dans la strate en rajoutant l'absence de données sur la qualité de vie. Dans le SMR, pages 30 sur 31 et 70 du document, on doit apprécier plusieurs critères, dont le rapport efficacité/effets indésirables, considéré initialement comme faible. Au regard du maintien du SMR insuffisant, il semble plutôt mal établi que faible. Êtes-vous d'accord avec le qualitatif ? Puisque les études sont *versus* placebo alors qu'ils avaient des alternatives, la non-infériorité *versus* Fumaderm. On le basculerait en « mal établi ». Nous rappellerions également dans ce rapport efficacité/effets indésirables, qui est mal établi, compte tenu de l'argumentaire actuel, mais également de l'absence de données de qualité de vie. Nous maintenons le reste en l'état.

M. LE PRÉSIDENT.- Qui est pour l'adoption compte tenu des modifications que Mathilde vient de signaler ?

(Il est procédé au vote.)

Adopté à l'unanimité.

