



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mers 2020 9 septembre 2020

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. TOLAK 40 mg – Inscription

M. LE PRÉSIDENT.- Le dossier est présenté par [REDACTED].

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

[REDACTED], pour la HAS.- J'ai fait un partage d'écran.

Vous voyez le dossier TOLAK 4 % crème, crème à base de 5-fluorouracil. TOLAK a eu une AMM en novembre 2019 pour le traitement topique des lésions de kératose actinique non hyperkératosique et non hypertrophique (grade Olsen I à II) du visage, des oreilles et/ou du cuir chevelu chez l'adulte.

Le laboratoire demande l'inscription sécurité sociale et collectivités dans une population restreinte de AMM aux patients ayant moins de 25 lésions.

Dans cette sous-population, le laboratoire revendique un SMR important et pas d'ISP et une ASMR V dans la prise en charge.

Parmi les alternatives disponibles, dont Bernard vous parlera plus longuement tout à l'heure, il existe une alternative à base de 5FU, la spécialité EFFUDIX crème, qui est dosée à 5 % contrairement à TOLAK qui est à 4 %. À noter une différence entre les deux spécialités, puisque la posologie de TOLAK est d'une application par jour alors qu'elle est d'une à deux applications par jour pour la spécialité EFFUDIX.

Concernant les données fournies, le laboratoire a fourni deux études de phase III. Une première étude versus placebo de supériorité a été randomisée en double aveugle et multicentrique et a inclus 100 patients.

La deuxième est versus placebo pour une analyse de supériorité et versus EFFUDIX pour une analyse de non-infériorité. Elle était randomisée en simple aveugle, investigateur masqué, multicentrique. Elle incluait 707 patients, dont environ 350 patients pour les groupes actifs. Elle comportait deux groupes placebo : un groupe placebo correspondant à la crème TOLAK et un deuxième groupe placebo correspondant à la crème EFFUDIX. L'analyse principale correspondait à la comparaison d'EFFUDIX à son propre placebo.

Suite à ces deux études de phase III, une étude d'extension a été réalisée, non comparative, incluant les patients inclus précédemment et traités par 5FU 4 %. Il y avait 310 patients dans l'étude.

Dans les études de phase III, initiales, les patients inclus avaient plus de cinq lésions non hypertrophiques et/ou non hyperkératosiques du visage, des oreilles et/ou du cuir chevelu et n'étaient pas précédemment traités.

Les lésions avaient un diamètre supérieur ou égal à 4 mm et inférieur ou égal à 1 cm.

Les traitements utilisés étaient le 5FU 4 % avec une application par jour et dans la deuxième étude, le 5FU 5 %, EFFUDIX, appliqué avec deux administrations par jour, ceci pendant quatre semaines.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de disparition complète des lésions. Il y avait également deux critères de jugement secondaire qui n'étaient pas hiérarchisés, le pourcentage de réponse partielle, défini par une réduction des lésions d'au moins 75 %, et le pourcentage de variation du nombre de lésions. L'évaluation a été réalisée quatre semaines après l'arrêt du traitement qui lui-même était de quatre semaines.

Concernant les résultats versus placebo, sur le pourcentage de disparition complète, le 5FU 4 % a montré sa supériorité par rapport au placebo dans la première étude avec un pourcentage de 24 % versus 4 % et dans la deuxième étude avec un pourcentage de 54,4 % versus 4,3 %.

Pour ce qui est des critères de jugement secondaire, on ne tiendra pas compte de l'analyse statistique. Les résultats étaient de 74 % versus 10 % pour la réponse partielle dans la première étude et 80,5 % versus 7,1 % dans la deuxième étude.

Pour le dernier critère de jugement secondaire, le pourcentage de variation du nombre de lésions, le pourcentage est de 54 % pour le 5FU 4 % dans la première étude versus 1,4 % par rapport au placebo et dans la deuxième étude, 80,3 % versus 16,9 %.

Concernant les résultats versus 5FU 5 %, qui ne concernent que la deuxième étude, le pourcentage disparition complète était le critère de jugement principal. La non-infériorité n'a pas été démontrée par rapport à EFFUDIX avec un pourcentage de 54,4 % versus 57,9 %. Ces résultats sont dans la population ITT. Ils ont été similaires dans la population per protocole considérée comme une analyse secondaire.

Il faut noter, dans ces études, vous l'avez vu sur la précédente slide, une différence d'efficacité sur le critère de jugement principal, puisqu'il y avait 24 % dans la première étude et 54 % dans la deuxième étude. Il est à noter que les patients de la première étude étaient plus sévères, puisqu'ils avaient en moyenne 20 lésions alors que dans la deuxième étude, les patients avaient en moyenne 15 lésions. À partir de ce constat, le laboratoire a réalisé des analyses en sous-groupe en fonction de la sévérité. Il s'agit d'analyses exploratoires, elles étaient prévues au protocole, mais aucun ajustement n'a été fait pour tenir compte de la multiplicité des tests. Je livre les résultats.

Pour les kératoses actiniques faibles (de 5 à 10 lésions), il y avait un pourcentage de 58 % dans le groupe 5FU 4 % versus 66 % dans le groupe 5FU 5 % ; pour les kératoses actiniques modérées (11 à 25 lésions), 57 % versus 51 % ; pour les kératoses actiniques sévères (plus de 25 lésions), 32 % versus 55 %.

L'efficacité apparaît un peu plus faible chez les patients ayant plus de lésions. Par conséquent, le laboratoire a souhaité recentrer son analyse sur les patients ayant moins de 25 lésions dans une analyse post-hoc. Les résultats sont donc de 57,6 % pour le 5FU 4 % versus 58,2 % pour le 5FU 5 %. Cela diminuait la différence entre les deux produits et faisait ressortir la non-infériorité, bien que ce résultat doive être considéré à titre exploratoire.

C'est sur la base de cette analyse post-hoc que le laboratoire a fait sa revendication de SMR.

Pour la tolérance, le pourcentage d'effets indésirables liés au traitement était de 37 % dans le groupe 5FU 4 % et 45 % dans le groupe 5FU 5 %. Les plus fréquents étaient les réactions au site d'application qui sont liés au mécanisme d'action même du 5FU avec 12,1 % dans le groupe 5FU 4 % et 5,5 % dans le groupe 5FU 5 %. Ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée ou sévère dans les mêmes proportions. Ils étaient transitoires avec un pic à quatre semaines et une disparition en deux à quatre semaines.

Pour l'étude d'extension, 310 patients ont été inclus. Ils avaient été précédemment traités par 5FU 4 %. Ils étaient inclus, quelle que soit leur réponse clinique à l'issue des études de phase III. Il y avait donc des patients qui n'avaient pas de lésion, environ 54 % de l'effectif. 42,7 % avaient entre 5 et 10 lésions. Dans une moindre mesure, 2,9 % de patients avaient entre 11 et 25 lésions. Seulement un patient avait plus de 25 lésions.

Chez les patients sans lésion, le pourcentage de récidive à 12 mois a été de 54,9 %.

Je rappelle la demande du laboratoire, dans la population restreinte aux patients ayant moins de 25 lésions, un SMR important et pas d'ISP et une ASMR V dans la prise en charge.

Je fais un petit rappel. Comme le laboratoire se positionne sur une indication restreinte, la Commission doit se prononcer dans l'ensemble de l'indication, s'agissant d'une première inscription.

M. LE PRÉSIDENT. - Le rapporteur est Bernard.

M. le P^r GUILLOT. - Merci.

C'est un dossier qui est un peu tordu par certains aspects. Le produit est connu. Le 5FU en topique est utilisé depuis plus de 40 ans sur les kératoses actiniques sans difficulté. Je pense que l'objectif du laboratoire était d'améliorer la tolérance en diminuant la concentration.

Les kératoses actiniques sont des lésions précancéreuses qui sont extrêmement fréquentes. On considère que 25 à 30 % de la population de plus de 65 ans est atteinte de kératoses solaires.

Quand nous prenons en charge un patient qui a une kératose solaire, la difficulté est de savoir si cette kératose va dégénérer. On se demande si la kératose va devenir invasive sous la forme carcinome épidermoïde invasif. C'est très difficile à savoir sur une lésion donnée. Les chiffres dans la littérature sont extrêmement variables avec des risques minimes et d'autres de 20 %. Les

recommandations, c'est de traiter quand même les kératoses pour éviter la survenue d'un carcinome épidermoïde qui a un caractère invasif local, mais également général.

Il y a deux grands tableaux de kératoses actiniques, il y a d'une part les gens qui en ont peu. Là, le traitement est parfaitement consensuel, c'est la cryothérapie à l'azote liquide, qui marche très bien et qui est le traitement de référence dans les lésions peu nombreuses. C'est plus compliqué quand les gens ont de très nombreuses kératoses solaires. Ce n'est pas exceptionnel, notamment chez les gens à peau claire, yeux clairs et cheveux clairs et qui travaillent dehors. Ils font des nappes de kératoses sur les parties photoexposées, essentiellement les avant-bras et le visage.

Pour traiter, l'azote est quasiment impossible. Ce serait douloureux et compliqué. Nous avons à disposition l'EFFUDIX, le même 5FU à 5 % qui a un SMR important et une ASMR IV. Nous avons l'imiquimod, l'ALDARA, à 5 % qui a aussi un SMR important et de l'imiquimod moins dosé à 3,5 %, qui a un SMR faible et une ASMR V.

Nous avons aussi toutes les techniques de photothérapie dynamique associant l'utilisation d'un photosensibilisant et d'une irradiation par lumière visible. C'est comme le METVIXIA, soit l'AMELUZE soit l'EFFALA. Ils ont des SMR modérés et des ASMR V. Seul l'EFFALA qui est un patch a un SMR important et une ASMR IV.

Nous avons deux autres produits qui peuvent être proposés, le diclofénac topique qui a une AMM n'est pas remboursé et nous avons le PICATO (mébétate d'ingénol), produit retiré du commerce en raison d'un warning très important sur l'augmentation du risque de faire des carcinomes épidermoïdes avec le traitement. L'ANSM en accord avec l'Europe a décidé de suspendre le produit, qui avait eu un SMR modéré et une ASMR V quand nous avons évalué au premier passage.

Je ne reviens pas sur les résultats que [REDACTED] a largement détaillés. Est-ce que le produit marche versus placebo ? Oui, dans les deux études, il y a une action contre les kératoses actiniques. Nous ne sommes pas surpris.

Est-ce que par rapport aux autres produits, en particulier son comparateur naturel, EFFUDIX, cela marche de façon équivalente ou pas ? Si nous voyons les choses au premier degré, la non-infériorité n'est pas atteinte.

Je voudrais faire deux commentaires. Ils ont pris une borne de non-infériorité tout à fait correcte, 10 %. Mais nous avons vu des études de non-infériorité avec des bornes très nettement plus importantes, 12, 13 ou 15 %, voire qui varient en fonction des résultats de l'étude. C'est correct. Ils ont surtout pris un critère de jugement principal stringent. Retenir « disparition complète de toutes les lésions » chez les patients qui ont beaucoup de lésions, y compris parfois plus de 25, c'est extrêmement ambitieux.

Là, ils se retrouvent avec ce critère de jugement principal ambitieux avec une non-infériorité non remplie sur l'ensemble de la population, d'où leur petit tour de passe-passe de dire : « On va prendre que les patients qui ont moins de 25 lésions puisque cela marche. » Encore une fois, ce

n'est pas étonnant. Plus vous avez de lésions, plus il est difficile d'avoir 100 % de disparition des lésions. Évidemment, cela amène un doute sur la manière dont on va juger ce médicament.

Si nous regardons dans les différentes alternatives citées tout à l'heure, il y a un essai très intéressant, du *New England*, publié en mars 2019. Il montre que le 5FU, par rapport à toutes les autres alternatives (imiquimod, photothérapie, etc.), est très nettement supérieur à ces produits que nous avons néanmoins pris avec des SMR modérés ou importants et des ASMR IV ou V. À partir de là, ce n'est pas une mauvaise chose de l'avoir à disposition.

Il faut que la commission ait la discussion sur le SMR : est-ce que nous acceptons la demande du laboratoire, bien qu'il y ait un tour de passe-passe sur les 25 lésions ou est-ce que nous considérons que compte tenu de ce problème de méthodologie, nous dégradons le SMR ? C'est envisageable.

Sur l'ASMR, il n'y a aucune discussion. C'est V par rapport à EFFUDIX. Voilà mes conclusions sur le dossier.

M. LE PRÉSIDENT.- Comme nous devons nous prononcer sur l'ensemble et couvrir tous les nombres de lésions, penses-tu pertinent de faire deux SMR différents (moins de 25 et plus de 25) ou de refuser cette dichotomie et de ne faire qu'un vote pour l'ensemble ?

M. le P^r GUILLOT.- J'aurais tendance à ne faire qu'un vote. Mais vu la demande du laboratoire, il n'est pas aberrant de faire deux votes, un sur la population restreinte et l'autre sur le reste de la population d'AMM.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est cliniquement pertinent.

M. le P^r GUILLOT.- Oui, car ce n'est pas tout à fait les mêmes patients. Quand il y a plus de 25 lésions, on fait de la photothérapie dynamique pour couvrir de grande surface. On couvre un front, un scalp...

M. le P^r DUFOUR.- Il y a des indications qui se recoupent entre TOLAK et EFFUDIX.

M. le P^r GUILLOT.- Complètement.

M. le P^r DUFOUR.- Avec des différences en termes de tolérance, mais je ne sais pas si elles sont significatives. Qu'est-ce qui te ferait choisir l'un ou l'autre dans les indications retenues ?

M. le P^r GUILLOT.- Franchement, cela va être le marché qui va faire son choix, comme aurait dit l'un de nos anciens vice-présidents.

M. le P^r DUFOUR.- Il y a 20 % de produit actif en moins. On peut espérer que le prix sera 20 % moins cher.

M. LE PRÉSIDENT.- Une administration versus deux.

M. le P^r GUILLOT. - C'est le problème des traitements topiques. C'est beaucoup plus plastique que les traitements par voie systémique. Si nous nous rendons compte d'une mauvaise tolérance avec EFFUDIX, au lieu de faire deux fois par jour, on ne fait qu'une fois par jour, voire un jour sur deux, et on prolonge les applications et on s'assure que les lésions disparaissent. Avec TOLAK, on va le faire une fois par jour. Si ce n'est pas bien toléré, ne le fera peut-être qu'un jour sur deux. On fera peut-être une fenêtre thérapeutique de sept ou huit jours en mettant un dermocorticoïde pour calmer l'inflammation et on reprendra le traitement. On est dans du bricolage, pas de la cuisine, mais du bricolage, avec ces traitements. L'essentiel est que le traitement disparaisse, sachant que le risque de récurrence est de 50 %, quel que soit le produit utilisé.

M. le P^r DUFOUR. - Le taux de récurrence en un an est le même avec les deux produits.

M. le P^r GUILLOT. - Oui, et si cela ne récurrence pas, les gens vont faire des rechutes ailleurs. Les gens qui font des kératoses solaires en feront jusqu'à la fin de leur vie. On traitera d'abord le front, puis le scalp...

M^{me} le D^r DEGOS. - Quelle est la fréquence des patients qui ont plus de 25 lésions sur la totalité de ceux qui ont une kératose ?

Par ailleurs, tu as l'air de dire que la tolérance, c'est un problème que vous arrivez à régler en espaçant les applications, etc. Puis, ma vraie question, c'est que tu as dit qu'il y avait un tour de passe-passe. Je ne vois pas de tour de passe-passe dans la doctrine. Je pense qu'avec une étude de non-infériorité qui ne sort pas, la conclusion est simple pour moi.

M. le P^r GUILLOT. - Je suis d'accord, il n'y a pas de tour de passe-passe dans la doctrine.

Plus de 25 lésions, c'est compliqué de te répondre, parce que les études épidémiologiques ne sont pas bien faites dessus. Dans l'expérience hospitalière, 75 % des gens qui viennent à l'hôpital pour cela ont plus de 25 lésions. Mais en pratique de ville, c'est une population minoritaire.

M^{me} le D^r DEGOS. - Ce n'est pas si fréquent que cela.

M. le P^r GUILLOT. - Non.

M^{me} le D^r DEGOS. - En plus, vous savez donner plus ou moins de crème.

M. le P^r GUILLOT. - Oui. L'histoire du tour de passe-passe, il n'est pas dans la doctrine. Ce produit fonctionne.

M^{me} le D^r DEGOS. - Il y a une alternative qui est démontrée.

M. le P^r GUILLOT. - Oui, nous sommes d'accord, mais le produit fait mieux qu'un placebo. Il fonctionne. Mettre insuffisant me paraît difficile. Après, moduler le SMR et ne pas accepter le SMR du laboratoire, cela me paraît tout à fait possible et raisonnable. Effectivement, nous sommes sur du sous-groupe, dont l'analyse était prévue au protocole, mais comme l'a dit [REDACTED], il n'y a pas eu de gestion de l'inflation du risque alpha.

Le produit marche, donc je ne vois pas pourquoi le refuser. Après, ne pas mettre un SMR optimal, ce n'est pas illogique de la part de la Commission.

M^{me} le D^r DEGOS.- Le protocole est très mal bâti, dont acte. Nous ne sommes pas dans une impasse thérapeutique. Avec un protocole mal bâti, pour moi, les choses sont claires.

M. le P^r GUILLOT.- Nous avons pris plein de produits qui marchent contre placebo et qui n'ont pas fait de preuve d'une supériorité ou d'une non-infériorité par rapport aux choses, et nous les avons pris quand même.

M^{me} le D^r DEGOS.- À chaque jour suffit sa peine. Aujourd'hui, c'est comme cela.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous n'avons rien pu démontrer en termes de non-infériorité. Cela gêne beaucoup.

M. le P^r GUILLOT.- Je trouve que ce serait très sévère de mettre insuffisant. EFFUDIX, en tant que tel, François demande : n'est-on pas devant un générique à effet non inférieur au princeps ? Je suis assez d'accord. C'est quasiment du génériquage. La concentration n'est pas tout à fait la même : 4 % versus 5 %. Je ne sais pas ce qui leur a pris. Je ne vois pas le rationnel de passer de 5 à 4 %. Je jouerai sur l'importance du SMR. Je pense que ce produit rendra service aux patients, ne serait-ce que parce qu'il remettra le 5FU au-devant de la scène dans la prescription. Quand nous regardons les autres études notamment celles du *New England* sur les taux de réponse, c'est là où nous avons le plus de réponses, y compris versus imiquimod ou photothérapie dynamique. Je pense que ça permettra de rendre service à des gens. Qu'il ne soit pas valorisé, je suis d'accord, mais qu'il ne soit pas pris, je ne suis pas d'accord.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons proposer EFFUDIX à une application par jour.

M. le D^r KOUZAN.- Je pensais que c'était 4 versus 5, mais c'est 4 versus 10. Est-ce que la pharmacocinétique du 5FU local supporte que donner toutes les 12 heures, il y a apparemment une accumulation d'effet ?

M. le P^r GUILLOT.- Je ne pense pas que l'on puisse dire que deux fois 5 fassent 10 dans cette situation sur le plan pharmacologique. Mais la question est à la limite de mes compétences.

M. LE PRÉSIDENT.- Je propose de passer au vote. Il y a un commentaire de Jean-Christophe : la supériorité démontrée dans l'article du *New England* ne suffit-elle pas à donner un SMR suffisant à cette crème ?

M. le P^r GUILLOT.- C'était pour donner la hiérarchie des produits. L'article était intéressant et bien fait. Le critère de jugement principal dans cet article, c'était 75 % de réduction des lésions. Ils ont pris un critère de jugement principal à 100 % de disparition des lésions qui est extrêmement stringent et qui n'est pas habituel dans ce type d'étude. Dans les analyses certes exploratoires, à 75 % de disparition de lésion, nous avons les mêmes chiffres entre 5FU et TOLAK.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Nous passons au vote sur suffisant, insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR suffisant : 16 voix

SMR insuffisant : 2 voix

C'est surprenant, mais nous passons à la vitesse au-dessus, comme type de suffisant.

Je vous rassure, nous allons passer à un autre système de vote. On perd du temps et il peut y avoir une influence des votes entendus par ceux qui votent après les autres. Nous ne savons pas quand ni comment, mais nous allons changer le système.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR modéré : 6 voix

SMR faible : 11 voix

Abstention : 1

ASMR V : 17 voix

Abstention : 1

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- C'est un SMR faible et une ASMR de niveau V.

[REDACTED] pour la HAS.- Est-ce dans l'ensemble de l'indication ou le périmètre restreint ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- J'ai compris que c'était dans l'ensemble de l'indication. Mais il faudra à première vue que nous nous posions, mais nous aurons des difficultés d'argumentation pour expliquer l'avis. Nous reviendrons vers vous pour nous expliquer au moment de l'adoption pour avoir les arguments. Nous risquons d'être un peu à court.

M. LE PRÉSIDENT.- Je l'avoue. J'ai fait partie de ceux qui ont voté suffisant, mais ce n'est pas un très bon signal, honnêtement.