



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 mars 2021

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. OTEZLA – Extension d’indication

Mme GATTULLI, pour la HAS.- Il n’y a pas de déport pour ce dossier. Je fais rentrer le laboratoire.

(Florence BOUDEVIN, Dr Anne BOULOC, Pr David SAADOUN, Véronique SCHMITT, Dr Nathalie VAROQUEAUX entrent en séance.)

M. COCHAT, le Président.- Bonjour, Mesdames et Messieurs d’Amgen. Merci d’avoir trouvé un moment pour qu’on puisse échanger sur Otezla. On va d’abord présenter le produit à notre niveau. Ensuite, on aura 15 minutes de présentation de votre part, Amgen, et 15 minutes d’échanges avec la CT. Et ensuite, vous nous laisserez pour que l’on puisse voter. Donc nous allons d’abord écouter la présentation du chef de projet.

Chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez écouter dans un instant le laboratoire Amgen en audition pour le produit Otezla, pour lequel la commission a rendu un avis le 20 janvier 2021. Pour rappel, il s’agissait d’une demande d’inscription d’Otezla dans l’extension d’indication obtenue le 8 avril 2020. Otezla est indiquée pour le traitement de patients adultes atteints d’ulcères buccaux associés à la Maladie de Behçet (MB) qui sont éligibles à un traitement systémique.

Le laboratoire a sollicité le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l’AMM, à savoir pour les patients adultes atteints d’ulcères buccaux associés à la Maladie de Behçet, éligibles à un traitement systémique et pour lesquels la colchicine est contre-indiquée, inefficace ou mal tolérée. Néanmoins, la commission devait évaluer l’extension de l’indication dans l’entièreté de l’AMM.

Je vous rappelle les conclusions de la commission dans son avis du 20 janvier 2021. La commission a octroyé un SMR faible dans le traitement des patients adultes atteints d’ulcères buccaux associés à la Maladie de Behçet, uniquement lorsque la colchicine est contre-indiquée, inefficace ou mal tolérée, un SMR insuffisant dans les autres situations.

Par ailleurs, compte tenu d’une efficacité modeste démontrée dans deux études de phase II et III versus placebo, différence de - 92,60 avec un petit p significatif sur l’aire sous la courbe du nombre d’ulcères oraux, qui était le critère de jugement principal de l’étude de phase III, et une différence moyenne de - 1,6 ulcère avec un petit p significatif sur le nombre moyen d’ulcères buccaux à la semaine 12, critère de jugement principal de l’étude de phase II, de l’absence de données spécifiques chez les patients en échec intolérants ou avec une contre-indication à la colchicine, du recul limité de la phase de traitement contrôlé des études à 12 semaines et de l’absence de recul à long terme sur la tolérance, vous avez estimé que les spécialités Otezla n’apportaient pas d’ASMR V dans la prise en charge.

Enfin, la commission a considéré qu’Otezla n’était pas susceptible d’avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. Je laisse la parole.

M. COCHAT, le Président.- C’est à vous pour 15 minutes.

M^{me} BOUDEVIN.- Monsieur le Président, Madame la Vice-Présidente, Monsieur le Vice-Président et Mesdames et Messieurs les membres de la commission, merci de nous accueillir

aujourd'hui. Je suis Florence BOUDEVIN, responsable de l'accès au marché chez Amgen et je suis accompagnée du Docteur Anne BOULOC et du Docteur Nathalie VAROQUEAUX, de Madame Véronique SCHMITT et de notre expert clinicien, le Professeur SAADOUN.

Je passe au slide 2 de la présentation et j'entre directement dans l'objectif de cette audition, à savoir partager avec vous pourquoi nous sollicitons un SMR de niveau modéré pour Otezla dans la Maladie de Behçet, tout en conservant le périmètre de remboursement ainsi que le niveau d'ASMR V proposé par la commission de la transparence.

Je vais maintenant laisser la parole au Professeur David SAADOUN. Il nous est apparu important, en tant qu'expert de la Maladie de Behçet, qu'il puisse apporter un éclairage sur cette pathologie et sur la prise en charge des patients Behçet au quotidien. Professeur, SAADOUN, vous avez la parole.

M. SAADOUN.- Merci. Bonjour, chers membres de la commission de la transparence, chers collègues. Je suis professeur en immunologie clinique et en médecine interne à la Pitié Salpêtrière à Paris. Je suis responsable du centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares et des maladies autoinflammatoires. Dans ce cadre, on a une expertise assez importante sur la Maladie de Behçet. Vous avez, sur cette diapositive, mes liens d'intérêt en lien avec cette pathologie.

Je voulais un petit peu replacer la problématique des ulcères oraux dans le cadre de cette maladie systémique qu'est la Maladie de Behçet. Elle est considérée comme une vascularite, qui touche des sujets jeunes, maladie inflammatoire multirécidivante et multiorganes, et qui a un potentiel de gravité assez important pour deux raisons. La première, c'est qu'elle peut donner des séquelles fonctionnelles très graves, notamment au niveau oculaire, puisque c'est la maladie la plus cécitante dans le cadre des maladies inflammatoires de l'œil. L'autre élément, c'est qu'elle donne des atteintes inflammatoires neurologiques qui peuvent également entraîner des séquelles avec des invalidités chez des sujets jeunes.

Et puis elle aggrave le pronostic vital puisque notamment les atteintes vasculaires, qu'elles soient des gros troncs veineux ou des anévrismes artériels, sont les principales causes de mortalité, avec un surrisque de l'ordre de trois à quatre fois la mortalité des sujets de moins de 45 ans.

Les ulcères oraux sont la première manifestation. C'est le maître symptôme de cette maladie, mais c'est également un symptôme qui précède des atteintes plus graves dans plus de 70 % des cas. On la considère comme telle parce qu'elle est extrêmement invalidante, on va le voir, mais également parce qu'elle s'associe à d'autres manifestations dans un contexte plus général d'inflammation systémique.

C'est une maladie qui évolue par poussées. On n'a pas de paramètres biologiques d'évolutivité de cette maladie. C'est vraiment la clinique qui prime. L'objectif principal de prise en charge, c'est de contrôler le fond inflammatoire de ces poussées afin d'éviter les atteintes plus graves qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital et fonctionnel des patients.

La problématique principale des ulcères oraux dans la Maladie de Behçet, c'est que quasiment tous les patients vont présenter ces ulcères oraux. Sur le plan sémiologique, on

estime que dans 20 % des cas, les patients vont présenter des formes dites majeures, c'est-à-dire, comme vous le voyez sur la diapositive, des aphtes géants qui ont une particularité, c'est qu'ils cicatrisent très lentement. Donc on a des patients qui peuvent avoir ces poussées d'aphtose quasiment en continue, donc des difficultés alimentaires, des problématiques douloureuses et des difficultés dans leurs relations sociales.

L'autre élément qui distingue ces ulcérations orales de la Maladie de Behçet, c'est la récurrence. D'ailleurs, dans les critères de classification de Maladie de Behçet, on considère qu'il faut au moins trois poussées annuelles minimum pour retenir l'aphtose buccale comme significative. Mais dans la réalité de ces patients, on s'aperçoit que les récurrences sont bien plus fréquentes.

À côté de cela, il y a d'autres manifestations, les ulcères génitaux, qui sont sur le coup fréquents puisqu'on les retrouve dans 30 à 40 % des patients, mais bien moins fréquents que les ulcères oraux. Et ils sont beaucoup plus sporadiques puisqu'en fait, une poussée unique d'ulcération génitale suffit à classer et à contribuer au diagnostic de la Maladie de Behçet.

À côté de cela, il y a d'autres atteintes. Les atteintes cutanées, il y en a d'autres, des lésions pseudo-folliculites et autres qui sont assez fréquentes, les atteintes articulaires que l'on voit chez la moitié des patients avec des atteintes inflammatoires ou de l'articulation et des arthrites et qui sont souvent associées aux formes cutanées des muqueuses avec les ulcères, et plus rarement, des atteintes neurologiques centrales dans 30 % des cas, des atteintes vasculaires dans 30 % des cas et des atteintes ophtalmologiques dans 50 % des cas.

Diapositive suivante, la numéro 6. Sur le plan thérapeutique, on a un besoin non satisfait qui est quand même très clair dans cette maladie, puisque pour traiter ces formes modérées de la Maladie de Behçet, mais qui sont également les formes les plus fréquentes, avec des ulcères oraux, des atteintes articulaires, on a la colchicine et d'ailleurs, dans le PNDS que l'on a mis à jour récemment sur la Maladie de Behçet, on retenait en première intention la colchicine. Pourquoi ? Pas réellement sur son niveau de preuve, puisque les essais randomisés qui évaluaient l'efficacité par rapport au placebo de la colchicine sur les ulcères oraux ont été négatifs. Il y a eu des données qui semblaient indiquer que chez certaines populations, on pouvait améliorer les articulations ou d'autres lésions cutanées. Mais sur les ulcères oraux, on n'a jamais eu de démonstration d'efficacité. On le prescrit parce que c'est facile à prescrire, c'est peu coûteux et que l'on pense que cela a tout de même une efficacité partielle.

Ensuite, en deuxième intention, on a beaucoup de médicaments hors AMM avec des faibles niveaux de preuve et on positionne le thalidomide en deuxième intention dans le PNDS, après échec de la colchicine, parce qu'il y a des essais randomisés contre placebo qui ont montré une réelle efficacité, mais une problématique qui est la toxicité, notamment neurologique, le risque de tératogénicité chez les femmes jeunes, et des difficultés de prescription compte tenu de l'intervalle thérapeutique qui n'est pas facile pour ce produit-là. Donc pas beaucoup d'alternatives thérapeutiques quand on a un échec de la colchicine chez ces patients.

Diapositive numéro sept, l'essai Aprémilast de phase III, international multicentrique randomisé et contrôlé en double aveugle contre placebo, inclut plus de 200 patients ayant

des atteintes essentiellement des ulcérations orales de la Maladie de Behçet. Mais comme vous le voyez dans les critères d'inclusion, on a des patients qui avaient des récurrences extrêmement fréquentes de leur ulcération, puisqu'il devait y avoir au moins trois épisodes d'ulcères oraux dans l'année, plus deux épisodes au moins d'ulcères oraux à la visite de sélection, puis au moins deux poussés 14 jours après à la visite de randomisation. On comprend bien que c'étaient des patients très symptomatiques sur ce plan.

Parallèlement, ils avaient reçu dans la majorité des cas, à 52 %, de la colchicine antérieurement, des corticoïdes systémiques dans 15 % des cas, des immunosuppresseurs dans 13 % des cas, donc ils avaient eu quand même des traitements préalables.

Diapositive suivante, numéro 8. Le critère d'efficacité principal était effectivement le critère d'évaluation de l'aire sous la courbe du nombre d'ulcères oraux entre la visite d'inclusion et la semaine 12. L'intérêt de ce critère, c'est que finalement, comme les ulcères oraux peuvent évoluer par poussée, ça permettait de mieux capturer l'amélioration globale pendant toute la période des 12 semaines chez des patients qui avaient des récurrences assez fréquentes, et, on le voit quand même, une réduction très significative de 42 % de cette aire sous la courbe, sous Aprémilast. Ça, c'était un point important dans cette unité de mesure, qui prend mieux en compte finalement la problématique.

Diapositive numéro 9. L'Aprémilast, en termes de délais d'efficacité, on voyait qu'il était effectivement rapidement efficace. Et ça, par rapport au groupe placebo, dès deux semaines. C'est un bénéfice important pour les patients qui ont ces poussées, notamment des poussées sévères et dans les données de vraie vie, il y en a eu cinq essais de vraie vie qui ont confirmé finalement ces données sur cette rapidité d'efficacité, et cette efficacité globale de l'Aprémilast.

Sur le plan des réponses complètes, c'est-à-dire la disparition totale des ulcères oraux à la semaine 12, on avait un bénéfice avec 52,9 % de répondeurs complets dans le groupe APREMILAST, versus 22,3 % dans le groupe placebo, ce qui était également un résultat significatif.

Diapositive numéro 10. On a également pu, avec cet essai, identifier une amélioration, grâce à l'Aprémilast, des douleurs liées aux ulcères oraux, avec une réduction par rapport au groupe placebo de cet indice de douleur et qui se traduisait également en amélioration de la qualité de vie chez ces patients, avec, sur le plan de la tolérance, un profil qui était assez similaire à ce qui avait été noté antérieurement dans les études sur le psoriasis notamment, avec, à la douzième semaine, 2,9 % d'arrêt pour effets indésirables, à la semaine 52,8 % d'arrêt en raison d'effets indésirables. Ces effets indésirables étaient globalement équivalents à ce que l'on en attendait. On aura peut-être probablement un petit peu plus de diarrhées et de nausées dans l'étude Behçet et dans les données Behçet par rapport au psoriasis, mais c'est vraiment quelque chose à la marge et c'est surtout des choses que l'on note au début du traitement, dans les premières semaines, que l'on arrive à contrôler avec des traitements symptomatiques et notamment des anti-sécrétoires.

Diapositive numéro 11. En conclusion, ce que l'on peut dire c'est que chez ces patients qui ont un besoin non satisfait assez clair, un bénéfice assez réel pour les patients et pour les cliniciens qui les prennent en charge en termes d'efficacité et de tolérance, qui répond à un

besoin clinique assez clair. On peut dire également que ces données d'essais de phase III ont été corroborées par des essais de vraie vie à travers le monde, au Japon, en Italie, en Espagne, en France, qui confirment ce profil d'efficacité et de tolérance.

Je vous remercie pour votre attention et je repasse la parole à l'équipe d'Amgen.

M^{me} BOUDEVIN.- Merci beaucoup, Professeur SAADOUN. Ainsi, compte tenu du besoin médical, de la qualité de la démonstration, de l'efficacité clinique, du profil de tolérance et de la place bien définie d'Otezla dans la stratégie thérapeutique, nous sollicitons aujourd'hui un SMR de niveau modéré pour notre spécialité Otezla. Merci pour votre écoute et nous sommes ouverts à vos questions.

M. COCHAT, le Président.- OK, très bien, merci beaucoup. On a une première question de Françoise DEGOS.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Oui, une question à David SAADOUN. Merci de nous avoir partagé ton expérience, qui est grande pour le Behçet. Tu as évoqué ton expérience dans la vraie vie, et je voudrais savoir si tu as observé une prolongation de l'effet au-delà des 12 semaines qui sont dans le protocole. Est-ce que cette durée de 12 semaines est un peu courte pour essayer de vraiment appréhender le bénéfice de ce traitement ?

M. SAADOUN.- Merci pour la question. Effectivement, ce que l'on aperçoit dans l'essai en phase ouverte, on voit très bien que les patients qui n'étaient pas contrôlés dans le bras placebo, dès qu'ils passent en phase ouverte sous Aprémilast pendant la durée des 52 semaines, ils vont s'améliorer. Ils vont retrouver finalement l'efficacité du bras Aprémilast initial. Et dans les données de vraie vie, c'est ce que l'on observe. C'est-à-dire que si les patients tolèrent bien les traitements au début et qu'effectivement, l'efficacité est au rendez-vous chez la majorité d'entre eux, en général, cela se passe très bien par la suite et on arrive à avoir une efficacité dans la durée. On a des essais de vraie vie qui sont plus longs. On est jusqu'à 12 à 18 mois de suivi dans les essais de vraie vie et l'on voit ces résultats-là.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Et c'est un traitement prolongé, permanent ?

M. SAADOUN.- Oui tout à fait.

M. COCHAT, le Président.- OK. Bernard GUILLOT.

M. GUILLOT, membre de la CT.- Merci beaucoup, Monsieur SAADOUN, pour votre présentation qui est très éclairante sur de nombreux points, mais j'ai néanmoins quelques commentaires ou quelques questions. Vous nous décrivez la maladie et sa gravité. Nous sommes bien conscients de la gravité de cette maladie. Malheureusement, le médicament qui nous est présenté là, a priori, ne change pas le pronostic de la maladie et va améliorer un symptôme, certes extrêmement invalidant, mais simplement un symptôme de cette maladie et va l'améliorer de manière relativement modeste.

Je suis assez gêné par le problème des aphtes génitaux. Vous nous dites dans 30 à 40 %. Dans le PNDS, on nous dit 60 à 65 %. Moi, sur les Behçet que j'ai pu rencontrer, c'était assez fréquent d'avoir les deux localisations. C'est évidemment extrêmement gênant aussi dans la vie quotidienne de ces patients. Cela a, a priori, je suppose, le même mécanisme

pathogénique que les aphtes buccaux. Or on est un peu surpris, compte tenu de la fréquence d'association des deux, que la maladie aphteuse n'ait pas été prise en compte dans sa globalité. Et l'on est un peu surpris également, voire déçus, que dans les critères de jugement secondaire où apparaît l'efficacité sur les aphtes génitaux, ça ne sort pas, alors que la physiopathologie est sans doute la même, encore une fois. Ça marche sur la bouche, cela ne marche pas en génital ou en génito-anal. On peut se demander quel est l'effet du hasard dans ces deux résultats. Ça, c'est une première question.

Je vous remercie pour votre explication sur le choix de l'aire sur la courbe. Je pense qu'effectivement, les deux critères nombre et durée sont très importants à prendre en compte dans cette maladie, puisque l'on est dans une maladie chronique. Donc merci beaucoup pour cet élément. Pour ce qui est de la tolérance du produit, ce n'est pas une tolérance qui est parfaite. Je le connais pour l'utiliser dans le cadre du psoriasis notamment. On a quand même beaucoup d'arrêts, beaucoup de troubles digestifs également. Ce n'est pas un produit qui est vraiment d'une tolérance absolue.

Fort de tout cela, je crois que l'on a bien compris le message que vous voulez nous faire passer, c'est-à-dire que l'on a un besoin qui est partiellement couvert dans les aphtes buccaux de la Maladie de Behçet et on l'a bien reconnu puisque nous avons donné un SMR suffisant, certes faible compte tenu des éléments du dossier, mais on a reconnu que ce médicament était nécessaire et devait être mis à la disposition des patients. Voilà un petit peu mes commentaires sur ce dossier.

M. SAADOUN. - Merci pour vos questions et vos commentaires. J'aurai quelques éléments de réponse, le premier sur les ulcérations génitales. Effectivement, c'est difficile de le considérer comme un critère d'évaluation principal pour deux raisons. On peut discuter, 50 %, 40 ou 60 %, ce n'est pas rare, bien entendu, mais la récurrence des ulcérations génitales est beaucoup plus faible que la récurrence des ulcérations buccales. C'est la raison pour laquelle il me semble, même si je n'étais pas finalement dans les décisionnaires du critère de cette étude, que c'était plus intéressant de cibler sur les ulcérations buccales.

Quand on regarde les résultats sur les ulcérations génitales dans cette étude, on voit une tendance tout à fait réelle en faveur de l'efficacité. Et quand on regarde également dans les essais de vraie vie clairement, sur les autres manifestations cutanées ou sur les ulcérations génitales, on a des résultats qui sont favorables. Bien entendu, je pense que c'était différent pour designer l'essai en termes de nombre de patients à inclure, puisqu'en fait, la récurrence est beaucoup plus faible pour les ulcérations génitales. Donc je pense qu'il aurait fallu le designer différemment avec plus de patients si on avait inclus les ulcérations générales.

Ensuite, sur « est-ce que l'ulcération buccale est un symptôme complètement isolé qui ne fait pas partie de la maladie inflammatoire dans son ensemble ? » Je ne partage pas ce point de vue parce que c'est une maladie clairement systémique, c'est une vraie vascularite, et que l'on sait très bien qu'un patient qui commence à présenter de plus en plus d'ulcérations buccales, c'est un mode d'entrée très clair sur des atteintes plus graves. Donc oui, je suis d'accord que l'Aprémilast ne va pas traiter les atteintes graves, oculaires ou neurologiques, ce n'était pas l'objectif, mais c'est vrai pour plein d'autres maladies. L'objectif est de contrôler l'inflammation à ce stade, parce que cela engendre des symptômes très, très invalidants et parce que l'on sait que c'est un stigmate de l'activité de la maladie et que cela

va évoluer défavorablement.

Ce que l'on peut dire également sur cette efficacité, sur la non-évolution vers des atteintes graves, il y a eu d'autres essais, notamment avec l'Azathioprine sur le Behçet, qui ont montré que sous Azathioprine, l'objectif était d'éviter des atteintes de graves oculaires ou neurologiques et c'est comme cela que l'on avait montré l'efficacité de l'Azathioprine. Et avec l'Aprémilast, dans les données de vraie vie, on n'observe pas à 18 mois d'atteinte grave d'organe qui apparaissent chez ces patients, alors que c'est quelque chose que l'on devrait voir apparaître s'ils sont inflammatoires et mal contrôlés.

Enfin, sur la tolérance, je suis d'accord avec vous que ce n'est pas un médicament qui est dénué d'effets secondaires. Je l'ai souligné. Je pense qu'effectivement, il y a des effets indésirables digestifs. C'est clair. Il y en a plus d'ailleurs dans le Behçet que dans le psoriasis, mais c'est vraiment au début. Et clairement, les patients, quand ils passent ce cap-là avec des traitements symptomatiques, c'est pour eux un vrai plus parce qu'ils sont souvent très gênés par ces problématiques.

M. GUILLOT, membre de la CT.- Merci beaucoup pour vos réponses. Oui, il y a un cap à passer, je suis d'accord avec vous. Une fois que le cap est passé, cela se passe en général bien, mais il y a le cap à passer de début de traitement qui, malgré les doses progressives qui sont proposées, n'est pas toujours évident pour les patients. Merci pour vos réponses, en tout cas.

M. COCHAT, le Président.- Merci. Jean-Christophe LEGA.

M. LEGA, membre de la CT.- Oui, bonjour David. Merci beaucoup pour ces échanges. Une remarque sur un abus de langage. Tu parles d'essai de vraie vie. Ce n'est pas un essai. Je pense qu'il faudra plus parler d'étude observationnelle. Si j'insiste, c'est que les mots ont un poids, ont un sens.

La vraie question, ce qui m'embête, c'est le *standard of care* et/ou la cible de patients inclus, puisqu'en ayant revu l'étude, en ayant bien regardé les diapositives, je vois qu'il y avait à peu près moins de la moitié qui n'était pas exposée antérieurement à la colchicine. On n'est pas vraiment face à des patients réfractaires, ce qui pose des problèmes pour l'extrapolabilité. J'ai bien vu qu'il n'y avait pas d'interactions significatives sur les patients exposés ou pas à la colchicine, mais tes interactions ont peu de puissance. Ce n'est évidemment pas le sujet de l'étude, donc on ne peut pas répondre à cette question. Est-ce que tu pourrais faire un commentaire, s'il te plaît ?

M. SAADOUN.- Clairement, je partage ton avis sur le fait que c'est un point en défaveur du design de cette étude. Nous aurions préféré que les patients aient tous eu préalablement de la colchicine. Je partage ce point de vue et je pense qu'il y a beaucoup de confrères qui partagent ce point de vue. Mais ce qu'on peut dire quand même, c'est qu'il y a plus de 50 % des patients qui ont reçu de la colchicine. On voit quand même dans les critères que ce sont des patients qui sont extrêmement récidivants. Ce n'est pas trois aphtes par an. Ce sont quand même des patients qui, en 12 semaines, avaient plus de quatre à cinq poussées pour pouvoir être inclus. Donc on avait tout de même des difficultés à inclure ces patients parce qu'il fallait un *wash-out*. Donc c'était vraiment des patients très actifs.

Et donc je dirais que lorsqu'on regarde les résultats, sur ces 50 % de patients qui avaient eu de la colchicine, plus de 30 % qui avaient eu des immunosuppresseurs ou des corticoïdes systémiques, on voit que l'efficacité semble tout à fait comparable, qu'ils aient eu ou pas des traitements systémiques préalablement. Dans la réalité des patients, puisqu'on en suit beaucoup, on voit bien qu'en général, les patients qui arrivent chez nous, ils ont déjà eu quasiment tout le temps la colchicine. Je suis d'accord avec toi que sur le plan design de l'étude, c'est un élément négatif, mais dans la réalité, l'efficacité de la colchicine, on sait très bien qu'elle a ses limites.

M. COCHAT, le Président.- OK. Serge KOUZAN.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Bonjour. J'ai deux questions. La première, c'est que je voulais savoir quelle était la robustesse des données sur l'efficacité de la colchicine, parce qu'apparemment, il n'y a pas l'unanimité, donc est-ce que c'est un vrai comparateur ?

Et la deuxième question, je voudrais savoir quelle est la place de ce médicament par rapport aux traitements systémiques ? Je ne sais pas quelle est l'influence des traitements systémique sur les ulcères buccaux. Est-ce que ce sera un sous-groupe des gens pour lesquels les traitements systémiques sont inefficaces ou y a-t-il une dissociation complète entre l'activité systémique et l'effet clinique sur les ulcères ?

M. SAADOUN.- Sur les essais colchicine, il y a eu essentiellement des essais en Turquie qui ont été randomisés contre placebo, avec des effectifs qui étaient de l'ordre de 100 patients. Et dans le critère d'évaluation de l'essai principal, il n'y avait pas d'efficacité démontrée sur l'ulcération buccale.

Il y a eu des analyses secondaires en séparant les hommes et les femmes, où l'on a vu qu'il y avait peut-être une efficacité chez les femmes sur l'érythème noueux et sur les articulations inflammées, mais en tout cas, il n'y a pas eu de démonstration d'efficacité sur les ulcères oraux. Pour les autres essais randomisés, c'était un essai iranien sur très peu de patients. Donc ça, c'est le niveau de preuve.

Après, votre question sur l'efficacité des traitements systémiques, sur les autres traitements systémiques et comment ça marche, je dirais que c'est compliqué dans la Maladie de Behçet. On parle parfois de syndrome de Behçet tellement c'est plurisymptomatique. Beaucoup d'organes peuvent être touchés. Et notamment, en suivant le type d'atteinte, on sait que dans les formes graves, qu'elles soient neurologiques ou vasculaires, on utilise de la cortisone à forte dose, de l'endoxan ou des anti-TNF. Si ce sont des atteintes oculaires, on utilise des corticoïdes, anti-TNF ou de l'interféron alpha et dans les formes graves, mais moins sévères, on utilise de l'azathioprine et des corticoïdes.

Tous ces traitements-là, globalement, on ne peut pas les utiliser sur des atteintes cutanées ou muqueuses pour deux raisons : les corticoïdes, cela a été essayé et ce n'est pas un bon traitement puisque quand on voit l'aire sous la courbe, on voit bien que ce sont des patients qui sont exposés durablement aux ulcérations. Cela récidive tout le temps et si l'on commence à les traiter avec des corticoïdes, cela marchera s'ils ont beaucoup de corticoïdes systémiques, mais après, au terme de 10 ans, 20 ans d'évolution, ils auront des complications totalement inacceptables et on ne recommande surtout pas de mettre ce type

de traitement sur les ulcérations qui ne sont pas réellement efficaces. Là, on a un traitement très ciblé à la problématique de ces ulcérations qui marche bien. Mais effectivement, ça ne va pas traiter des atteintes neurologiques ou oculaires, c'est clair.

M. COCHAT, le Président.- OK. Merci beaucoup. Le temps est terminé. On vous remercie beaucoup pour ces échanges et on vous remercie de vous déconnecter pour la suite de notre discussion. Et bonne journée. Au revoir.

(Florence BOUDEVIN, Dr Anne BOULOC, Pr David SAADOUN, Véronique SCHMITT, Dr Nathalie VAROQUEAUX quittent la séance.)

M. COCHAT, le Président.- Vos impressions ? Clairement, nous, au niveau du bureau, on avait trouvé que notre jugement initial avait peut-être été un peu sévère et on n'était pas opposés à upgrader le SMR qui était initialement faible. On n'était pas opposé à passer à modéré compte tenu de tout ce qui vient de se dire. L'expert, je trouve que ça a été très bon. Je n'avais notamment pas cette notion de différence de fréquence des ulcères buccaux par rapport aux génitaux. C'est un point qui est important, parce que cela avait été un des arguments de notre mauvaise notation la dernière fois, c'est que on négligeait les ulcères génitaux, mais finalement, cela semble être – pas secondaire parce que ce n'est jamais secondaire, ce genre de choses, mais en tout cas, cela semble être d'une fréquence beaucoup moindre que les ulcères buccaux, et donc en termes d'impact sur la qualité de vie, c'est important. Oui, Jean-Christophe ?

M. MERCIER, membre de la CT.- La remarque, c'est qu'il a expliqué que finalement, l'Aprémilast jouait sur les ulcères, mais que cela ne modifiait pas considérablement le pronostic global de la maladie, alors qu'il nous a aussi expliqué au début que les ulcères annonçaient finalement les complications de la maladie. Donc quelque part, il y a une espèce de contradiction entre ce qu'il a dit avant et après, et j'ai du mal.

M. COCHAT, le Président.- ...comme marqueur d'évolutivité de la maladie. Je trouve que ce n'est pas antinomique avec le fait de les traiter symptomatiquement.

M. MERCIER, membre de la CT.- Non, non, et je vous suis sur le modéré. Il n'y a pas de problème. Le problème, c'était que je ne comprenais pas cette antinomie entre ces liaisons, entre finalement les ulcères annonceurs d'une évolution vers des atteintes, notamment au niveau artériel, donc plus compliquées et qui font tout le pronostic grave de cette maladie.

M. COCHAT, le Président.- Jean-Christophe, je ne sais pas. Je ne sais pas répondre à ta question. Est-ce qu'on a des données là-dessus ?

Chef de projet, pour la HAS.- On avait une amélioration à l'échelle spécifique de la Maladie de Behçet de la qualité de vie, mais il n'y avait pas de seuil défini pour la pertinence clinique.

M. LEGA, membre de la CT.- Ce qui pourrait théoriquement poser problème parce que comme c'est une échelle qui est continue, vous avez beaucoup de puissance. Donc une petite différence peut être mise en évidence avec peu de patients, mais est-ce que c'est cliniquement pertinent pour le patient ? Autrement dit : est-ce qu'ils reçoivent vraiment un

bénéfice dans leur vie quotidienne ? Je crois que nous n'avons pas la réponse, ce qui est dommage. Ce n'est pas lié à l'industriel, bien évidemment, c'est lié au design, indirectement lié à l'industriel, parce qu'ils vont (*inaudible* – 3 : 3 : 50) sur la qualité de vie spécifique, mais qui ne semble donc pas calibrée pour en connaître l'impact sur la vie quotidienne.

M. COCHAT, le Président.- Bernard.

M. GUILLOT, membre de la CT.- J'avais conclu mon rapport en proposant « modéré » si on était généreux et « faible » au vu du dossier. Je comprends que le bureau soit tenté de passer à « modéré ». Moi, je n'ai pas tellement envie de changer mon vote. Le besoin est certes partiellement couvert et certes, on a besoin de ce médicament donc il faut le prendre. Ça, c'est une première chose, mais je trouve que la qualité de la démonstration n'est pas extraordinaire, et je suis content de voir que Jean-Christophe souligne aussi cette énormité sur le caractère annonciateur de la gravité de la maladie. C'est un peu compliqué à dire parce que de toute façon, l'aphte buccal, c'est le mode d'entrée dans la maladie. Donc effectivement, s'il y a des aphtes buccaux qui apparaissent, on sait qu'un jour ou l'autre, ce patient a des risques de faire une maladie sévère. Je n'ai pas connaissance que l'importance de la symptomatologie aphteuse soit un reflet ou un facteur prédictif de la gravité de la maladie ultérieurement.

On a un traitement qui a une quantité d'effets que je trouve pour ma part modeste, qui est purement symptomatique sur un symptôme de la maladie, qui ne change pas du tout l'évolution générale de cette maladie. C'est pour cela que j'avais voté « faible » et que je n'avais pas vraiment envie de changer de vote. Mais comme je le dis assez souvent, la commission ayant toujours raison, je serai tout à fait heureux du résultat qui sortira du vote tout à l'heure.

M. COCHAT, le Président.- Jean-Claude.

M. DAUBERT, membre de la CT.- C'est juste une remarque à la suite de celle de Jean-Christophe MERCIER tout à l'heure. Si j'ai bien compris, les patients accueillis dans l'étude n'avaient pas d'atteinte systémique. C'était un critère d'inclusion. Et d'après ce que nous a dit Monsieur SAADOUN, au terme de l'étude, aucun des patients inclus n'avait développé d'atteinte systémique. Donc on ne sait pas si ce médicament n'a qu'un effet symptomatique sur les aphtes. On ne sait pas s'il a des effets systémiques, mais on ne peut pas l'exclure.

M. GUILLOT, membre de la CT.- Je peux répondre là-dessus. Il l'a dit d'ailleurs, Monsieur SAADOUN. De toute façon, on ne va pas contester ce qu'il a dit compte tenu de sa connaissance de la maladie. Le caractère évolutif de cette maladie est complètement imprévisible, sur des durées de temps qui sont extrêmement longues. Je crois que faire l'hypothèse que parce qu'ils ont eu un traitement donné, ils ne font pas de symptômes systémiques dans les 12 semaines, cela me paraît très hasardeux.

M. DAUBERT, membre de la CT.- Là, c'était sur le suivi prolongé.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Il a dit qu'il fallait prolonger le traitement quand il marchait. On peut comprendre que cela réduise la composante inflammatoire de la maladie et le risque d'évolution de la maladie.

M. BINARD, membre de la CT.- Tout ça, c'est putatif.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Bien sûr, mais les aphtes sont là comme témoins.

M. BINARD, membre de la CT.- Oui, mais là, la démonstration, c'est une démonstration sur un truc symptomatique. Ce n'est pas ça qui doit rentrer en compte.

M. COCHAT, le Président.- On n'a absolument pas les éléments. On aimerait bien que cela marche en systémique, mais nous n'avons aucun argument. L'étude n'était pas destinée pour ça non plus.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Ce n'est pas ce qu'ils revendiquent non plus.

M. COCHAT, le Président.- Tout à fait. On est d'accord.

M. LEGA, membre de la CT.- À ma connaissance, la colchicine ne marche pas sur les formes viscérales. Il y a vraiment des évolutions qui sont complètement dissociées. Le fait d'avoir des aphtes ne prédit pas une atteinte viscérale préoccupante et les thérapeutiques ont des spectres d'activités qui sont différents selon les attentes.

M. COCHAT, le Président.- D'accord. Françoise, tu veux commenter sur la douleur ?

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Non, simplement quand on parlait de la qualité de vie, il y a une échelle de douleur qui a été réduite. C'est tout. La douleur rentre dans la qualité de vie. Je voulais simplement mettre ce point-là.

M. COCHAT, le Président.- Mathilde, tu veux commenter ?

Mme GRANDE, pour la HAS.- Je me regardais la robustesse des données de qualité de vie. C'est vrai qu'il y a quand même eu une palanquée de critères de jugement secondaires hiérarchisés qui sortent tous ceux qui permettent quand même de conclure sur l'amélioration de la qualité de vie, avec toutes les limites qui ont été rappelées, notamment sur la pertinence de l'effet. Mais je rappelle que votre doctrine demande des données de qualité de vie dès lors que la maladie l'altère et que là, c'est quand même assez rare d'avoir des données de qualité de vie hiérarchisées dans les protocoles. Même si l'on regrette qu'il n'y avait pas d'hypothèse initiale pour conclure à une pertinence clinique, ce n'est pas tous les jours. Voilà, mais vous le savez.

M. COCHAT, le Président.- Catherine ?

Mme SIMONIN, membre de la CT.- Je voudrais préciser que quand on a des aphtes dans la bouche, la qualité de vie est altérée, non seulement cela, mais on ne peut pas s'alimenter correctement. Il y a tout l'état général qui risque d'être altéré et donc ce n'est pas neutre pour la personne. Je pense qu'il y a quand même un intérêt sur ce médicament.

M. GUILLOT, membre de la CT.- Oui, mais il faut le prendre, c'est sûr. On en a un besoin.

M. MERCIER, membre de la CT.- Le problème, c'est : est-ce que c'est un effet modeste ou un effet mineur.

Un intervenant.- Au regard des preuves.

M. COCHAT, le Président.- Michel, tu voulais commenter ?

Michel CLANET, le vice-président.- Je voulais simplement dire que ni la colchicine ni ce médicament n'ont montré une quelconque efficacité, en tout cas à ma connaissance, sur les manifestations neurologiques. J'allais dans le sens de Jean-Christophe tout à l'heure.

M. COCHAT, le Président.- Donc peut-être qu'il y a deux tendances, je ne sais pas. On peut voter si vous voulez à propos du SMR, parce que je ne pense pas là pour le coup, nous avons des arguments pour revoter l'ASMR, mais le SMR est peut-être discutable. Sarah, tu voulais intervenir ?

Sarah KONÉ, pour la HAS.- Non, non, mais c'est vrai que comme on discute beaucoup de la colchicine, je voulais juste vous rappeler que le périmètre de remboursement, vous l'avez restreint. Vous excluez la colchicine de facto puisque le périmètre est restreint uniquement chez les patients pour lesquels la colchicine est contre-indiquée, inefficace ou mal tolérée. Vous l'avez mis en deuxième intention de traitement systémique.

M. COCHAT, le Président.- Oui. Est-ce que Bernard ou Jean-Christophe, qui voyaient ces patients, peuvent nous résumer un peu l'impact de la colchicine sur les aphtes ?

M. GUILLOT, membre de la CT.- Ce que je vais dire, c'est de l'expérience clinique purement observationnelle et je n'ai pas d'essai randomisé à proposer. Très clairement, c'est un traitement de première intention sur des lésions aphtoïdes, qu'elles soient liées au Behçet ou non. Ça marche bien. Ça marche vite chez la plupart des patients. C'est un traitement pour lequel la dose de maintien d'efficacité peut être extrêmement faible, un comprimé deux fois par semaine, donc un milligramme deux fois par semaine de colchicine, cela peut suffire. Avec des problèmes de tolérance néanmoins sur le plan digestif, ça, c'est clair. Et un certain nombre de patients – mais je ne peux pas dire le pourcentage – chez lesquels ça ne marche pas. Dans les aphtes, tout bonnement, on utilise le thalidomide. On a aussi d'excellents résultats avec de toutes petites doses. On prend les précautions des internistes concernant le thalidomide sur le Behçet, mais en prenant les précautions habituelles avec le thalidomide, on a aussi de bons résultats.

L'Aprémilast va nous apporter quelque chose de plus. Je pense très clairement qu'il faut le prendre. Je pense que sur la qualité du dossier, cela oscille entre modéré et faible et le curseur, il va être difficile pour la commission à gérer. Dans le rapport, j'avais mis que je n'étais pas choqué par un modéré. Personnellement, j'ai voté faible. La colchicine, ça marche dans les aphtes, y compris dans la Maladie de Behçet, et on commence toujours par ça, sauf contre-indication évidemment.

M. COCHAT, le Président.- OK. On avait repris ton analyse et on avait bien vu que tu hésitais entre les deux gradations. Je propose qu'on vote, Elisabeth, le SMR.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Excusez-moi, leurs revendications n'ont pas été rappelées. Ce n'est que le SMR. Je voulais bien vérifier qu'il n'y ait pas d'autre revendication.

Une intervenante.- Ils voulaient passer de faible à modéré pour le SMR.

Mme GRANDE, pour la HAS.- OK. Merci.

Mme GATTULLI.- Nous avons 14 voix pour un passage en SMR modéré, 7 voix pour un maintien d'un SMR faible et 1 abstention.

M. COCHAT, le Président.- Je propose de l'adopter sur table.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Pierre, si vous le souhaitez, au regard de vos discussions, lorsqu'on regarde le projet d'avis, je crois qu'il faut que l'on reprécise dans le champ du SMR ce qui relève d'un rapport efficacité/effets indésirables, donc mal établi puisqu'il n'y a pas de données, c'est-à-dire en première intention, lorsqu'on est éligible à la colchicine, et le rapport efficacité/effets indésirables que du coup, vous considérez comme, modeste au regard du SMR modéré que vous venez d'attribuer. Considérant la démonstration sur l'effet placebo, c'est déjà écrit, le recul qui est limité, et peut-être mettre en avant les données de qualité de vie qui sont démonstratives, même si l'on a un doute sur la quantité d'effets et la pertinence de cet effet.

M. COCHAT, le Président.- Oui, je pense que c'est ce qui a modifié le vote, donc c'est clair qu'il faut le mettre.

Mme GRANDE, pour la HAS.- OK, donc vous êtes d'accord – puisqu'on est sur une adoption sur table, c'est pour ça que je le dis – qu'on introduise ces aspects dans le produit pour le justifier ?

M. COCHAT, le Président.- Oui.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Ça marche.

M. GUILLOT, membre de la CT.- Tout a fait d'accord avec la proposition de Mathilde.

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