



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 29 juin 2022

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. METHOXSALENE MACOPHARMA - Examen – Inscription (CT)

(Bernard Guillot rejoint la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Bonjour, Bernard. Comme tu peux t'en rendre compte, nous avons repris nos bonnes habitudes, avec un peu de retard. Nous avons deux dossiers avec toi. Nous commençons par METHOXSALENE, si vous voulez.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Sur METHOXSALENE, il n'y a pas de déport. Bernard Guillot a été sollicité pour expertiser ce dossier. Il n'a pas été identifié de lien de nature à le placer en situation de conflit d'intérêts.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous allons écouter le chef de projet.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous avons trois experts sur ce dossier, Sylvie Chevret, Sylvie Castaigne et Bernard Guillot.

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste collectivités de la spécialité METHOXSALENE MACOPHARMA, qui est à base de méthoxsalène. Cette spécialité dispose d'une indication via une AMM décentralisée qui a été accordée d'abord en Autriche le 28 octobre 2021 puis appliquée selon l'article 28 des directives 2001/83 dans 13 pays européens dont la France.

Il s'agit d'une photochimiothérapie extracorporelle et l'indication est la suivante. Le METHOXSALENE MACOPHARMA est indiqué chez les adultes pour une utilisation extracorporelle dans le traitement palliatif du lymphome cutané à cellules T à un stade avancé chez les patients qui n'ont pas répondu à d'autres formes de traitement.

Le méthoxsalène, qui est la dénomination commune de ce produit, est une molécule qui existe déjà. Elle est déjà disponible avec un autre nom de spécialité, UVADEX, d'un autre laboratoire qui est THERAKOS. La commission de transparence avait évalué cette spécialité en 2007 et lui avait accordé un SMR important et une ASMR V sur la base d'une étude non comparative et de données de bibliographie.

Comme c'est une photochimiothérapie extracorporelle, je voulais juste vous détailler légèrement la façon de l'utiliser. Il y a un prélèvement de sang total chez le patient. Ensuite, les composants de ce sang sont séparés, et parmi les éléments nucléés, on garde les globules blancs et les plaquettes. Le plasma et les globules rouges sont directement retransfusés au patient. À ce que l'on a collecté dans la pochette, donc les globules blancs et les plaquettes, on ajoute le méthoxsalène. Pour qu'il soit actif, il faut qu'il y ait une irradiation aux UV.

J'ai pris un petit schéma pour vous le montrer. Il y a le prélèvement du sang avec séparation des éléments nucléés. On réinjecte immédiatement au patient la grande partie du plasma plus les globules rouges. On garde les globules blancs avec les plaquettes, auxquels on ajoute le méthoxsalène. Ensuite, on soumet cette pochette sous une autre machine pour l'irradiation UV puis c'est réinjecté au patient avec un délai de quatre à six heures, par une retransfusion lente.

Voilà la façon de faire pour le méthoxsalène dont nous traitons aujourd'hui. Ce circuit s'appelle un circuit ouvert, puisqu'on sépare les éléments et il y a plusieurs étapes de manipulation. Ce n'est pas un circuit fermé. Pour UVADEX, au lieu que ce soit cette machine qui fasse le tri puis la machine qui fait l'irradiation, on imagine les deux étapes faites en même temps, en un seul bloc, et le produit est réinjecté directement au patient sans qu'il y ait cette ouverture. On a donc cette désignation de circuit ouvert ou circuit fermé.

Pour le dossier que nous évaluons aujourd'hui, la firme sollicite un SMR important, une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP. Le dossier lui-même est un dossier purement bibliographique. Il se compose de cinq études non comparatives prospectives et de cinq autres études rétrospectives et des données de la littérature qui avaient identifié trois articles que nous avons cités dans notre document préparatoire.

Je vais céder la parole à nos experts.

Bernard Guillot. - Merci pour cette présentation et surtout pour l'explication du système de photophérèse, qui est un système de cytophérèse et d'irradiation UV des lymphocytes prélevés par cytophérèse.

C'est un produit que vous avez déjà vu par le biais d'UVADEX, qui est utilisé dans un cadre de circuit fermé. C'est un produit qui n'est pas délivré aux patients mais qui est associé à toute une procédure de cytophérèse et de réinjection des lymphocytes irradiés par les UV. L'indication qui est retenue est celle des patients atteints de mycosis fongoïde à des stades résistants aux autres traitements conventionnels de cette maladie.

En pratique, c'est utilisé essentiellement pour les formes érythrodermiques, que ce soit des mycosis fongoïdes érythrodermiques ou que ce soit des syndromes de Sézary, qui sont une forme de mycosis particulière, notamment avec la présence de cellules sanguines circulantes clonales T dans ce syndrome de Sézary.

Dans ces formes de mycosis érythrodermique ou de syndrome de Sézary, le pronostic est mauvais. Les traitements dont nous disposons sont soit la radiothérapie corporelle totale, ce qui est extrêmement lourd et compliqué, soit des chimiothérapies, et maintenant quelques thérapies ciblées pour les formes CD30 positives. Ce qui est le plus utilisé reste encore la chimiothérapie, avec des résultats qui sont mauvais, en particulier parce que ces gens sont très sensibles aux infections et que la chimiothérapie va faciliter ces infections, favorisant notamment des septicémies et des décès iatrogènes par septicémie.

C'est vrai que ce système d'irradiation extracorporelle des lymphocytes, qui permet de redistribuer les récepteurs lymphocytaires T et de les rendre plus susceptibles d'être lysés par des lymphocytes cytotoxiques, est une procédure assez élégante.

Vous avez sûrement remarqué que le dossier est assez faible sur le niveau de démonstration, puisque nous n'avons pas d'étude comparative. Quel aurait été le bon comparateur ? Cela aurait peut-être été la chimiothérapie, ce n'est pas sûr. Là, de toute façon, on se situe en échec des traitements conventionnels, donc cela aurait été les meilleurs soins de confort. Bon. C'est un peu difficile.

Quoi qu'il en soit, c'est une technique qui est maintenant utilisée depuis de très nombreuses années par les professionnels, avec des résultats descriptifs qui vous sont proposés dans les études présentes dans le dossier, mais avec le niveau de preuve que vous connaissez.

Si on ne retient pas le méthoxsalène, à ce moment-là il faut rappeler UVADEX, parce qu'encore une fois ce sont les mêmes produits. C'est du 8-methoxypsoralen, point. De mon point de vue, il faut les aligner compte tenu du service que rend ce produit pour un nombre de malades limité. Encore une fois, la population cible est tout à fait limitée chaque année. Elle permettra pour ces patients, d'offrir une alternative thérapeutique supplémentaire par rapport à ce qui est connu dans le traitement du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary, notamment dans le traitement de ces formes érythrodermiques.

Voilà ce que l'on peut dire très brièvement sur ce dossier franchement atypique. Il est atypique d'abord parce que c'est un médicament qu'on ne délivre pas aux malades, il est atypique par la faiblesse de sa démonstration, mais il rend franchement des services aux professionnels qui traitent les lymphomes cutanés.

Je suis maintenant à votre disposition pour des questions en sachant qu'il y a apparemment deux autres experts qui sont sollicités.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Bernard. Sylvie Castaigne ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je ne vais pas reprendre ce qui a été dit sur ce dossier, qui est un dossier assez vintage, effectivement. Je peux simplement vous lire ma conclusion. D'abord, ce ne sont pas tellement les hématologues qui traitent les mycosis fongoïdes, ce sont clairement les dermatologues. Nous en voyons très rarement. Par contre, nous voyons parfois quelques syndromes de Sézary, mais comme cela est dit dans le dossier, c'est une maladie extrêmement rare puisqu'il y aurait une incidence de 20 patients par an avec un syndrome de Sézary d'après ce que j'ai compris.

Ces maladies, qui sont une partie des lymphomes T cutanés, puisque l'expression est essentiellement cutanée avec en fin de parcours un passage de cellules sanguines dans le sang, et dans le Sézary le passage de cellules sanguines tumorales T dans le sang aussi, sont clairement prises en charge au départ par les dermatologues avec comme but d'essayer pendant le plus longtemps possible des traitements locaux et non pas systémiques. Justement, ces traitements systémiques ne sont pas forcément nécessaires et sont dangereux. On ne veut pas obérer l'avenir pour des maladies qui vont durer plusieurs années, en tout cas pour le mycosis fongoïde. Par contre, c'est différent dans le Sézary, qui a une présentation d'emblée systémique et beaucoup plus aiguë.

Nous voyons ce produit parce qu'en fait le méthoxsalène existait déjà et c'est lui qui permet la photothérapie extracorporelle en potentialisant la photothérapie et en ayant une activité toxique sur les lymphocytes qui ont été prélevés chez le patient, comme cela a été dit tout à l'heure, par cytophérèse.

Il y avait une AMM en 2007 et là nous revoyons les choses parce que d'après ce que j'ai compris, avant, le méthoxsalène avait été vu dans le cadre d'un dispositif médical, et maintenant c'est un médicament et c'est donc à nous de voir ce produit qui est effectivement

utilisé tout à fait en dehors du patient. C'est un traitement tout à fait à part et qui du coup n'a pas vraiment de comparateur.

Quand on regarde la place du méthoxsalène dans le traitement des mycosis fongoïdes ou des Sézary, c'est effectivement surtout à la phase érythrodermique qu'il est utile et, d'après ce que j'ai vu, quand il y a passage de lymphocytes T tumoraux dans le sang. J'ai revu ce qu'avaient écrit les Anglais, les Américains, etc. Effectivement, les sociétés savantes placent ce traitement comme un traitement de référence quand il y a une érythrodermie, donc il a une place dans le traitement.

Il est à noter que l'intitulé de l'indication que nous voyons ne dit pas que l'on devrait mettre ce traitement éventuellement plus tôt dans la thérapeutique pour le Sézary, alors que c'est ce que recommandent les sociétés savantes puisque l'indication que nous voyons aujourd'hui est d'utiliser le méthoxsalène dans un cadre palliatif, quand les autres traitements ont échoué.

Quand on regarde maintenant le dossier présenté par la firme, effectivement, il est plus que faible. Il n'y a aucune donnée récente. En fait, cela s'appuie sur des études plutôt anciennes, des études cliniques de 1997, 2000 et 2001 qui sont toutes, pour les études prospectives, des études ouvertes, non comparatives, sur un petit nombre de patients, avec des critères d'inclusion variés, des techniques d'utilisation du méthoxsalène qui sont variées et des critères de réponse qui sont variés. Je crois que Sylvie va mieux nous en parler que moi.

D'autre part, le dossier n'apporte pas de données nouvelles par rapport aux recommandations des sociétés savantes, puisqu'en fait le dossier nous donne des revues de la littérature, et la plupart du temps ce sont justement les sociétés savantes qui avaient effectué ces revues de la littérature pour faire leurs recommandations.

Nous n'avons rien dans le dossier qui nous apporte plus que ce que l'on peut lire dans la littérature.

De même, il n'y a rien qui apporte de nouveaux éléments concernant la tolérance. Ce qui est dit dans les articles sur le méthoxsalène, c'est que par définition, comme c'est un médicament utilisé sur les lymphocytes du patient en dehors du patient, la tolérance est bonne, et en tout cas bien meilleure que des chimiothérapies ou des traitements systémiques qui sont parfois difficiles et qui favorisent la survenue d'infections.

Finalement, ce médicament apporte quelque chose et bien que nous n'ayons pas d'étude comparative et rien de nouveau, il paraît logique d'aligner ce que nous allons lui donner comme SMR et ASMR sur ce qui avait été donné pour UVADEX.

On aurait pu regarder d'autres médicaments en comparateurs, puisqu'heureusement on voit qu'il y a quand même quelques médicaments nouveaux qui arrivent dans le traitement du mycosis fongoïde ou du Sézary, mais en fait, dans la mesure où c'est effectivement un médicament qui est dans une autre classe thérapeutique, il n'a pas vraiment de comparateur.

Je pense qu'il faut l'aligner parce que c'est un traitement qui est utilisé et recommandé, même si c'est chez un petit nombre de patients, et qui a une technique tout à fait à part.

Par contre, je m'interroge sur le libellé de l'indication puisque si on lit l'indication, on ne voit pas que l'on peut traiter les Sézary en première ligne avec ce traitement, mais là je demande bien sûr l'expertise du Docteur Guillot, qui en sait plus que moi là-dessus.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci. Nous allons écouter Sylvie Chevret puis nous allons discuter.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je crois que les deux experts précédents ont déjà évoqué le problème. En fait, c'est un dossier qui est basé sur des études publiées anciennes, qui ont été publiées entre 1997 et 2015 pour les études prospectives et entre 2008 et 2015 pour les études rétrospectives. Elles ont des validités internes très faibles puisque d'une part, elles sont le plus souvent observationnelles, avec des malades inclus non consécutifs. Si vous vous souvenez de ce que j'ai dit tout à l'heure sur l'échantillonnage, là c'est vraiment un échantillonnage de convenance, donc on ne sait pas trop comment les malades ont été choisis pour recevoir ce traitement.

Le nombre de malades inclus est très faible. Il varie de 6 à 33. Si on regarde les Sézary c'est de 6 à 23 alors que dans les mycosis c'est de 2 à 6, autant que j'ai pu le compter sans me tromper. En plus, ce sont des groupes très hétérogènes en termes de population cible, en termes de critères d'inclusion. Les stades ne sont pas les mêmes, les critères de réponse non plus. Soit c'est clinique, soit c'est uniquement cutané. Pour le score mSWAT, on ne sait pas trop quel est le seuil qui sert à définir une réponse partielle ou complète, qui n'est d'ailleurs observée que de manière assez rare, à la fois dans les Sézary et dans les mycosis fongicoïdes.

Tout cela aboutit à une grande incertitude sur le taux de réponse. Je me suis « amusée » à recalculer les intervalles de confiance. Cela varie de 11 % à 94,5 %, donc les données sont compatibles avec des taux de réponse extrêmement variables, ce qui laisse la place à un peu ce que vous voulez.

Enfin, c'est une validité externe qui est aussi très limitée, puisque la plupart des études étaient uniquement monocentriques.

Je pense que le niveau de preuve est extrêmement faible, mais je crois que vous l'avez compris.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Sylvie. Hugues Blondon avait une question.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je n'ai pas bien compris le mécanisme d'action du médicament. Est-ce que quelqu'un peut nous le réexpliquer ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Bernard ?

Bernard Guillot.- On peut comparer le 8-methoxypsoralen utilisé ici à la MELADININE que l'on utilise dans la PUVA thérapie du psoriasis. C'est-à-dire que l'irradiation UV des lymphocytes, en présence de ce photosensibilisant, va modifier la surface des lymphocytes T et les rendre sensibles aux lymphocytes cytotoxiques. C'est donc une destruction des lymphocytes T, qui sont les lymphocytes tumoraux dans le mycosis comme dans le Sézary. Le mécanisme est celui-là, très schématiquement, puisque je ne vais pas entrer dans le détail. C'est une augmentation de la cytotoxicité immunitaire par une modification des structures de surface

des lymphocytes T, tumoraux dans le cadre du mycosis ou anormaux dans le cadre du psoriasis.

Je ne sais pas si cela répond à ta question, très schématiquement. En tout cas, il y a un rationnel physiopathologique qui existe. Il n'est évidemment pas suffisant pour soutenir le dossier, mais il existe.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Mais les lymphocytes pathologiques sont essentiellement dans la peau.

Bernard Guillot.- Les lymphocytes pathologiques circulent. Il y a un homing dans la peau, mais ils recirculent dans le sang circulant. Si tu veux, il y a un turn-over entre les lymphocytes du sang circulant et les lymphocytes présents dans la peau. Ceci dit, je suis tout à fait d'accord avec ce qu'a dit tout à l'heure Madame Castaigne sur le fait qu'aujourd'hui, c'est utilisé essentiellement dans le syndrome de Sézary, beaucoup plus que dans les mycosis fongoïdes érythrodermiques, et si, comme l'a souligné Sylvie, il y avait peu de cas de mycosis érythrodermique, c'est parce qu'en pratique, les mycosis fongoïdes érythrodermiques sont une situation encore plus rare que le Sézary. Ce n'est donc pas très étonnant qu'il y en ait très peu dans la série.

Le fait qu'il y ait un équilibre entre les lymphocytes circulants et les lymphocytes qui ont migré dans la peau fait qu'il y a une activité clinique marquée. Après, encore une fois je ne peux que signer le rapport de Sylvie, malheureusement, si j'ose dire. Je suis désolée, Sylvie, de présenter un dossier aussi faible sur le plan pratique. Après, c'est une maladie rare.

Le laboratoire fait une demande en échec de tout le reste et je pense qu'il a un peu raison, parce que s'il l'avait demandé plus tôt à mon avis c'était contestable de valider ce dossier dans des situations précoces, même si les recommandations internationales le proposent. Là, pour le coup, on est vraiment chez des patients qui ont utilisé toutes les ressources thérapeutiques, et le rembourser dans cette situation ne paraît pas contre nature alors que cela aurait été plus compliqué d'explicitier le fait de pouvoir le rembourser plus tôt.

Michel Clanet, Vice-Président.- En même temps, ce n'est pas dans cette indication qu'on veut l'utiliser.

Bernard Guillot.- Dans les mycosis, si. Les mycosis érythrodermiques, quand ils arrivent à ce stade, c'est qu'ils ont déjà tout eu. Ils ont déjà eu la chimiothérapie, ils ont déjà eu la photothérapie traditionnelle, ils ont déjà eu l'interféron, ils ont déjà eu l'érythinoïde, etc., donc on est vraiment en bout de course. Pour les Sézary, assez souvent, on commence quand même par l'érythinoïde, donc le TARGRETIN, qui a un niveau de démonstration relativement suffisant, et éventuellement l'interféron, et après on arrive vite sur la photophérèse. Le TARGRETIN n'est pas un médicament très bien toléré.

Madame Castaigne a eu raison de souligner la bonne tolérance de ce produit. Les effets secondaires sont surtout les effets secondaires liés au processus de photophérèse, avec tout ce que l'on connaît bien là-dedans et qui fait que ce médicament doit être utilisé par des équipes qui ont l'habitude, mais sinon le produit en lui-même a peu d'effets secondaires gênants.

Michel Clanet, Vice-Président.- Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Nous allons te demander de te déconnecter.

(Bernard Guillot quitte la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Finalement, dans ce dossier, premièrement l'indication n'est pas la bonne, semble-t-il, deuxièmement la méthodologie est d'une très grande faiblesse, et troisièmement, c'est un usage établi. Nous avons également UVADEX. Est-ce que le dossier d'UVADEX était meilleur ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non, c'était une étude non comparative avec un effectif de 51 patients, et le taux de réponse noté était de 33 % quand vous prenez les 51 patients. Si vous prenez un peu per protocol, c'est-à-dire avec tous les patients qui ont suivi le traitement stricto sensu, là vous arrivez à un taux de réponse de 43 % après les 6 mois. C'est un peu la même chose que ce que l'on retrouve ici. C'est la même molécule.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ces médicaments avaient une AMM antérieurement. Comment étaient-ils remboursés ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est en collectivité, donc nous avons donné un SMR important et en l'absence de données comparatives, nous en avons donné une ASMR V.

Michel Clanet, Vice-Président.- Bon. Écoutez, au sein du Bureau nous en avons discuté et nous étions d'accord pour suivre Sylvie et Bernard et donc mettre un SMR important et une ASMR V, c'est-à-dire l'aligner sur UVADEX. Nous votons sur l'alignement à UVADEX ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui, très bien.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 18 votes. Nous avons 18 voix en faveur d'un alignement.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pouvons-nous l'adopter, comme ce n'est pas un dossier difficile ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous l'adoptons si vous êtes d'accord.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Merci.