



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 février 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. **Examen Inscription (CT) : AUBAGIO 7 mg (TT âgés de 10 ans et plus (SEP-RR)) (tériflunomide) (CT-19514) SANOFI-AVENTIS France**
2. **Examen Extension d'indication : AUBAGIO 14 mg (TT 10 ans et + (SEP-RR)) (tériflunomide) (CT-19513) - AVENTIS FRANCE**

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On passe à AUBAGIO dans le traitement des scléroses en plaques pédiatrique. On fait rentrer Monsieur Meyer.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Concernant les déports, Madame Mallat ne peut pas participer à cet examen. Concernant les liens, il n'a pas été identifié de liens susceptibles de le placer en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Monsieur Meyer, bonjour. Nous allons évaluer la spécialité AUBAGIO dans le traitement de la sclérose en plaques pédiatrique. Il y a à la fois la présentation de 7 et de 14 mg. Comme d'habitude, notre chef de projet va nous présenter le dossier succinctement, puis nous vous donnerons la parole pour que vous nous rapportiez votre expertise pendant une dizaine de minutes. Ensuite, nous vous questionnerons, puis nous discuterons entre nous de l'évaluation définitive de ce dossier.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Nous examinons aujourd'hui la demande d'inscription pour une extension d'indication pédiatrique sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité AUBAGIO, tériflunomide 14 mg, comprimé pelliculé dans le traitement des patients enfants âgés de 10 ans et plus atteints de forme récurrente rémittente de la sclérose en plaques. Le laboratoire sollicite également l'inscription d'un nouveau dosage à 7 mg du tériflunomide sur la même liste, dans la même indication adaptée à la prescription de cette nouvelle tranche d'âge pour les enfants de moins de 40 kilos.

Pour rappel, cette spécialité dispose d'une AMM dans le traitement des adultes atteints de sclérose en plaques RR. La Commission a considéré, lors de son inscription en 2014, que le service médical rendu était important dans son indication d'AMM chez l'adulte et que le tériflunomide n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge de la sclérose en plaques récurrente rémittente.

Pour ce dossier d'extension d'indication, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR de niveau V. Dans la stratégie thérapeutique, aucun ISP n'est revendiqué par le laboratoire. La demande repose sur le résultat d'une étude clinique de phase III, l'étude PERIKIDS de supériorité multicentrique randomisée en double aveugle contre les versus placebo, incluant 166 enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans atteints de sclérose en plaques. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tériflunomide par rapport au placebo chez ces patients. Le critère de jugement principal était le délai de survenue de la première poussée clinique à la 96^e semaine et le résultat de ce critère de jugement principal est statistiquement non significatif.

L'association de patients, Notre Sclérose nous a adressé leur contribution pour ce dossier.

Je remercie le Docteur Pierre Meyer d'avoir accepté l'expertise de ce dossier. Je lui cède la parole.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Monsieur Meyer, la parole est à vous.

M. le D^r MEYER.- Merci beaucoup. Je travaille en neuropédiatrie à Montpellier, dans un centre de compétences des maladies inflammatoires rares du cerveau. Je m'occupe de toutes les scléroses en plaques pédiatriques chez les enfants de l'ex-région Languedoc-Roussillon. Je n'ai pas participé à cet essai. Je participe à quasiment l'intégralité des essais dans l'assistance pédiatrique actuelle, mais je n'ai pas fait celui-là pour une raison simple, c'était comme placebo.

Un petit rappel. La sclérose en plaques pédiatrique est une maladie rare. C'est une maladie relativement fréquente chez l'adulte, mais rare chez l'enfant avec des premiers épisodes en général vers 11, 13 ans. Ce qui est très particulier dans cette pathologie, c'est que la récupération clinique est bonne. Ce ne sont pas des enfants qui sont handicapés, ils ont de tout petits signes cliniques, mais dans l'ensemble, ce n'est pas tellement cela qui parle. C'est vraiment plutôt sur le plan cognitif, des difficultés scolaires et une grande fatigabilité.

En revanche, ce qu'il est vraiment important de savoir dans cette étude de 2007, c'est qu'elle compare l'évolution des enfants qui ont développé une sclérose en plaques dans l'enfance versus celles qui débutent à l'âge adulte. L'EDSS, qui est un score neurologique, l'EDSS 4, c'est quand on ne peut pas marcher plus de 500 mètres sans aide, c'est donc un handicap lourd, on se rend compte que chez les enfants, c'est beaucoup plus tôt que chez l'adulte. On a vraiment cette idée qu'il faut préserver au maximum le cerveau de ces enfants avant qu'ils présentent un handicap important parce qu'on joue vraiment sur les décennies ultérieures. Cette étude a révolutionné pas mal les choses dans la mesure où l'attitude est de traiter le plus tôt possible les enfants qui ont une sclérose en plaques pédiatrique.

Je vous montre deux exemples d'enfants : un garçon de 11 ans chez qui on voit quelques petites lésions et un autre de 10 ans qui a beaucoup plus de petites lésions, des lésions démyélinisantes. Ces enfants vont parfaitement bien. Quand on les examine, ils ont un examen neurologique normal. Ils ont fait des poussées neurologiques, ils ont parfaitement récupéré, mais ils ont déjà un cerveau assez attaqué, même s'ils font bonne figure quand on les examine avec une fatigabilité et des petites difficultés scolaires, mais rien de spectaculaire. L'idée est de préserver et de limiter au maximum le développement de la maladie.

Désormais, l'attitude est de traiter tout de suite les enfants pour prévenir les poussées ultérieures, mais aussi prévenir l'évolution de cette pathologie cérébrale parce que même sans poussée clinique, sans que l'enfant ne fasse un déficit clinique important, il est important de s'assurer que l'IRM ne bouge pas et que la maladie n'évolue pas de manière insidieuse et silencieuse sur les données d'imagerie.

Qu'est-ce qu'on a comme arsenal thérapeutique actuellement ? Il y a deux attitudes. Il y a une première ligne de traitement pour les SEP relativement peu sévères. Ce ne sont que des traitements injectables. Je vous ai mis les différents traitements : des injections intramusculaires ou sous-cutanées avec une fréquence au minimum hebdomadaire, notamment l'Avonex et le Rebif qui ont des effets embêtants, un syndrome pseudo-grippal

presque systématique. Ce sont des adolescents qui savent que le lendemain de leur injection et la nuit, ils auront de la fièvre, des courbatures. Cela va les gêner pour leurs activités du quotidien. Pour ces traitements, il n'y a jamais eu d'étude contrôlée chez l'enfant. On a l'AMM, mais il n'y a aucune donnée.

En deuxième ligne, on a le fingolimod, le GILENYA, autorisé il y a quelques années, suite à un très bel essai contrôlé contre l'Avonex, mais c'est un traitement de deuxième ligne. C'est pour les formes très agressives. Cela a révolutionné notre pratique d'avoir l'AMM pour ce médicament-là chez les enfants, parce que cela marche très bien, mais il y a des effets secondaires plus lourds. Il peut y avoir des lymphopénies, des LEMOT (leucoencéphalopathie progressive). C'est pour les formes plus actives. Et le TYSABRI qui est hors AMM en injection mensuelle.

Il faut bien comprendre que ces traitements de première ligne, l'annonce d'une SEP chez l'enfant, c'est difficile. On annonce une maladie chronique chez des enfants qui se sentent bien. Ces injections sont très compliquées. On est probablement à plus de 30 % de mauvaises observances chez les enfants qui refusent des injections, qui ne supportent plus ces injections, d'avoir un syndrome grippal une à plusieurs fois par semaine.

L'étude TERIKIDS, c'était le tériflunomide versus placebo qui pose problème par rapport à mon introduction. Dans la sclérose en plaques, mettre un placebo, ce n'est pas idéal. Il y avait donc une procédure de sauvetage dans le bras placebo. Si les enfants faisaient une poussée sous placebo, ils passaient dans le bras teriflunomide, mais cela reste délicat. D'ailleurs, cela explique probablement le manque de puissance de cette étude, avec un risque relatif de première poussée clinique qui a été diminué de 34 %. C'est la poussée clinique. Un enfant qui faisait un épisode cliniquement, on se rendait compte qu'il y avait une poussée de la maladie. Avec un délai médian de première poussée de 75 jours dans le bras teriflunomide versus 39 jours dans le bras placebo.

C'est conforme aux données adultes. Ce sont les mêmes résultats dans les études adultes qui étaient significatives.

Si on s'intéresse aux quelques données à notre disposition, on peut revenir au bras AVONEX de l'étude PARADIGMS, du teriflunomide dont on a parlé précédemment. Si on compare avec les données publiées, à 96 semaines, les patients qui étaient libres de poussées sous interféron bêta, qui est le traitement de première ligne pour lequel on a AVONEX, 55 % des patients avaient fait une poussée à 96 semaines. Si on compare les chiffres, on avait plus de patients qui présentaient des poussées cliniques sous AVONEX par rapport à l'AUBAGIO.

En termes de critères secondaires, on avait des différences significatives de nouvelles lésions T2 qui étaient diminuées de 55 % et des prises de contrat, ce qui traduit une maladie active avec des lésions récentes et inflammatoires. Il faut savoir que dans la sclérose en plaques, on a ce critère NEDA, *No Evidence of Disease Activity*, qui nous dit que la maladie est contrôlée, s'arrête. C'est important. Cela inclut des critiques cliniques, l'absence de poussée, mais aussi radiologiques, c'est-à-dire l'absence de nouvelles lésions, vraiment une maladie qui ne bouge pas au plan clinique et au plan radiologique, donc au plan silencieux.

À noter aussi qu'il y a un essai en cours auquel je participe qui compare le TECFIDERA, le

diméthylfumarate contre l'AVONEX. C'est un essai contrôlé et leur critère de jugement principal est uniquement des critères IRM, donc ces nouvelles lésions T2 qui sont significatives dans l'essai qui nous intéressent. Les critères sont en faveur aussi d'un contrôle satisfaisant de la maladie.

En termes de tolérance, il y avait 88 % d'effets secondaires dans l'AUBAGIO. Si l'on se rapporte encore à l'essai PARADIGMS pour lequel on a des données pour l'AVONEX, on était à 95 % sous AVONEX. L'assurance biologique est simple et pas du tout gênante, notamment pancréatique. Il y a eu quelques cas de pancréatites aiguës. C'est un effet secondaire qu'il faut connaître, qui a un traitement médical simple, qui est surveillé au plan biologique. Bien sûr, il n'y avait pas de décès. Donc un profil de tolérance relativement satisfaisant et surtout pas de contrainte d'injections car c'est un traitement oral, et on n'a pas cet effet récurrent qui est un vrai problème chez nos patients actuellement traités. Le fait de n'avoir que des injectables à leur proposer est très douloureux, d'autant plus qu'ils savent que les adultes ont des traitements oraux. Cela change beaucoup de choses.

En conclusion, le design de l'étude ne va pas. Ce bras placebo, ce n'est pas bon, mais on a quand même des résultats conformes à la population adulte, avec des effets aussi efficaces que les injectables de première ligne qui, au plan neuropédiatrique et clinicien, nous satisfont. C'est tout à fait ce qu'on attendait. On ne s'attendait pas à mieux. On a un besoin impérieux d'alternative orale au traitement injectable de première ligne parce que beaucoup d'enfants abandonnent les traitements ou arrêtent les injections.

Où alors, on peut être amené à prescrire, de manière forcée, un passage à une deuxième ligne orale, au fingolimod, mais c'est un traitement plus dangereux. Nous n'estimons pas qu'il faille mettre un traitement aussi fort sur une maladie qui n'est pas extrêmement active, mais qu'il faut quand même traiter dans cette pathologie chronique incurable qui est souvent « silencieuse » à l'âge pédiatrique. Il faut miser sur l'avenir, donc c'est indispensable de contrôler les choses. Ce sont des enfants très fragiles extrêmement demandeurs de ce type d'alternative orale. Je vous remercie.

M. le P^r CLANET, Vice-Président. - Merci. Je pense qu'il y a une contribution d'association.

M^{me} BARKA. - C'est la contribution de l'association Notre Sclérose reconnue d'intérêt général avec 1 220 patients bénévoles inscrits dans leur communauté d'entraide de patients, 50 adhérents et 43 000 visiteurs sur leur site internet. En ce qui concerne l'impact de la maladie, la sclérose en plaques est une maladie inflammatoire du cerveau et de la moelle épinière. Elle touche 110 000 personnes en France et entre 4 000 et 6 000 nouveaux cas par an. On considère qu'elle est la première cause de handicap non traumatique chez les jeunes adultes. Le diagnostic se fait principalement entre 20 et 40 ans.

En ce qui concerne les troubles plus fréquents évoqués par les personnes atteintes de cette pathologie, ce sont des troubles sensitifs, la fatigue, les troubles moteurs, les troubles visuels, les troubles de l'équilibre ou les vertiges, les troubles sphinctériens et sexuels. Ces troubles sont d'autant plus difficiles à gérer que le patient est jeune, la sclérose en plaques affectant à terme la construction de l'individu, sa confiance en lui, son rapport aux autres et, de manière générale, sa projection dans l'avenir.

La maladie affecte l'entourage proche du malade et les membres de la famille directement confrontés à cette pathologie. Ils accompagnent des personnes qui souffrent de douleurs avec des symptômes de handicap lourds et des difficultés à faire face à la maladie au quotidien. Plus le patient est jeune, plus il est amené à l'accompagner dans la bonne compréhension de sa pathologie, dans son parcours de soins et plus globalement dans sa construction psychologique et sociale. La sclérose en plaques étant une maladie dégénérative, il est par ailleurs habituel de voir le rôle des proches devenir celui des aidants. Les proches sont alors souvent impliqués dans la prise des traitements, notamment ceux par injection. Cette logistique positionne alors les patients comme une maladie au sein de la famille et dans l'entourage, ainsi que tous les membres à part entière.

Plus spécifiquement, la bonne prise du traitement, notamment au moment de l'adolescence, constitue l'un des facteurs supplémentaires de stress et de tensions pour le patient et son entourage. Les symptômes de la maladie sont difficiles à gérer. La prise d'un traitement, notamment par injection, est considérée comme contraignante et douloureuse et souvent mal vécue au quotidien. La sclérose en plaques engendre tout un questionnement et d'angoisse qui vient troubler l'équilibre de vie du malade et sa relation aux autres. À terme, les malades peuvent avoir tendance à s'isoler, notamment à cause des symptômes, des handicaps et de la fatigue, d'où l'intérêt de mettre rapidement un traitement adapté en place pour qu'ils puissent freiner l'évolution de la maladie.

En ce qui concerne l'expérience avec les thérapeutiques actuelles autres que celles évaluées, pour la SEP, les thérapeutiques les plus adaptées sont le suivi psychologique pour le patient et la famille, l'hospitalisation à domicile en cas de poussée, la rééducation, les traitements limitant la fréquence et l'intensité des poussées. Les patients attendent un traitement adapté et peu contraignant qui limite les poussées en freinant le handicap dès que possible, notamment parce que la sclérose en plaques est une maladie neurodégénérative, un traitement présentant peu de contraintes avec si possible une mode d'administration par voie orale, moins invasive, pris dans la durée, notamment si le traitement est bien toléré par le patient, avec peu d'effets secondaires, voire aucun, et le moins possible de contraintes associées liées au suivi. Un traitement facile à stocker qui facilite les séjours hors de la maison par exemple.

Ensuite, en ce qui concerne l'expérience du dispositif médical et les conséquences positives ou négatives par rapport à son utilisation, d'après leur connaissance du médicament AUBAGIO sur les patients adultes principalement, la prise d'un médicament par voie orale facilite la bonne prise du traitement, prise simplifiée et moins invasive entraînant un impact positif sur la qualité de vie des patients et leur entourage. Certains effets secondaires sont cependant évoqués par les patients, tels que le changement de texture de cheveux, même s'il semble que cela soit temporaire et réversible. Cela peut poser souci à l'adolescence, notamment. La prise d'un contraceptif impératif en cas d'activité sexuelle et la planification d'un projet de grossesse est à mettre en place. Les traitements oraux de première ligne existent déjà pour les adultes. Il est essentiel de pouvoir le proposer en première intention aux enfants pour leur permettre de dépasser la maladie et de se projeter le plus sereinement possible dans l'avenir.

En conclusion, les patients souhaitent des traitements efficaces, peu contraignant ou invasifs, pour vivre leur vie le plus normalement possible. C'est particulièrement le cas pour les jeunes patients et leurs familles qui ont besoin de se projeter sereinement dans l'avenir et d'être le

plus autonome possible dans leur parcours de soins. Le médicament évoqué dans ce dossier peut permettre de répondre aux attentes des patients atteints de la sclérose en plaques, en allégeant le quotidien du patient et de son entourage, même s'il nécessite un suivi régulier qui implique des effets secondaires qui ont été évoqués en amont.

Le questionnaire a été rempli en récoltant les informations selon 700 témoignages de patients, les commentaires et échanges entre patients sur le site internet, à travers les réunions physiques et les échanges entre patients et aidants, ainsi que tous les échanges sur les réseaux sociaux et téléphoniques.

M. le P^r COCHAT, Président.- Fatiha, c'étaient des adultes ?

M^{me} BARKA.- Tout à fait.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci. Jean-Christophe, tu voulais poser une question.

M. le P^r MERCIER.- Je voulais poser une question à l'expert en ce sens que cette étude TERIKIDS est terriblement décevante puisque le critère principal de jugement ne sort pas. Par contre, vous nous dites, et je vous suis, que le critère secondaire est véritablement important. J'avais été amené à être rapporteur pour le fingolimod, GIVNELIA, en 2018, mais en fin de compte, on retombe sur les mêmes problèmes. Le critère primaire sortait et les critères secondaires étaient à peu près du pareil au même. Est-ce qu'on peut impunément substituer un critère secondaire hiérarchisé à un critère primaire qui, pour différentes raisons, ne sort pas ? Est-ce que vous pensez que c'est quelque chose qui est souhaitable ou logique ? On a entendu que l'enfant ne supporte pas les piqûres. À force de lui dire : « Si tu n'es pas sage, le docteur va te faire une piqûre », il n'aime pas. Même pour les vaccinations, je confirme. Par conséquent, quelque part, on comprend. On a eu une discussion, il n'y a pas si longtemps à la Commission de Transparence, où il y avait ce même débat. Est-ce que la prise orale est un avantage suffisant pour compenser l'absence de démonstration sur un critère de jugement ? Quel est votre jugement là-dessus ?

M. le D^r MEYER.- Le problème est un problème de puissance statistique dans le cadre d'une maladie rare. On tombe toujours dans le même problème. À la différence de l'essai PARADIGMS, le fingolimod est plus puissant que l'AVONEX. Ils avaient tout intérêt à faire un comparateur contre AVONEX parce qu'on sait que chez l'adulte, cela marche mieux. C'est un deuxième ligne qui marche fantastiquement bien. On sait en plus que ce fingolimod marche mieux chez le jeune adulte. D'ailleurs, cela marche extraordinairement chez les jeunes enfants. On sait que le teriflunomide ne marche pas mieux chez le jeune adulte que chez les adultes. Il n'y a pas cet effet âge. C'est donc un problème de puissance. On n'aurait pas les données adultes, on serait un peu gêné, mais là, on a un défaut de puissance. C'est un médicament qui donne les mêmes chiffres que chez l'adulte, sauf que ce n'est pas statistiquement significatif. On a quand même ces résultats-là.

Ce qui se passe, c'est notre vécu de cliniciens, à un moment, l'enfant n'en peut plus des injectables vers 15 ans, donc on l'envoie chez l'adulte pour qu'il ait l'AUBAGIO hors AMM parce qu'ils ont l'habitude de le manipuler. On perd cette expertise à accompagner la scolarité, le collège, le lycée, à des âges importants, et le contact avec les jeunes. De toute façon, ils voudront y aller. Ces résultats sont satisfaisants pour nous. Je parle pour la communauté

neuropédiatrique parce qu'on n'est pas beaucoup à être spécialisés en France. C'est satisfaisant comme résultat dans la mesure où cela colle avec l'adulte, mais effectivement, il y a un problème de puissance statistique, tout simplement.

M. le P^r MERCIER.- Si ce n'était qu'un problème de puissance, oui, mais imaginons qu'il y ait 300 ou 400 enfants de plus, est-ce que ce serait sorti à votre avis ?

M. le D^r MEYER.- Je pense, oui. En toute franchise, je pense, clairement.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je me pose une petite question quand même là-dessus parce qu'il y a un point qui me paraît important dans ce sujet-là. Quand on fait un essai thérapeutique, c'est parfaitement identifié et écrit dans le document, on fait des hypothèses au départ pour savoir quel sera le nombre de patients à inclure dans l'étude. Ils ont fait cette évaluation d'hypothèse à partir de l'étude de l'étude de fingolimod. Se trouve à dire qu'il n'y a pas eu assez de puissance, qu'il n'y avait pas assez de puissance, je veux bien qu'on rentre dans cette discussion, mais je crois qu'il y a des éléments sur le plan méthodologique. À mon avis, c'est beaucoup plus le fait qu'ils n'ont pas voulu prendre de comparateur, en particulier l'AVONEX, donc ils étaient contre placebo. Ce que vous avez dit tout à l'heure, c'est que vous n'avez pas voulu rentrer dans une étude contre placebo, donc ils ont été obligés de mettre une clause d'échappement qui fait que tous les enfants qui ont commencé à avoir des images étaient censurés. Par conséquent, la clinique, qui est quand même le critère principal, le critère toujours reconnu parce que l'IRM, c'est un surrogate mais pas un surrogate complet, finalement, cela ne sort pas. Ils auraient pu l'identifier au départ. On est quand même obligé d'évaluer sur des dossiers.

Albert voulait éventuellement poser une question.

M. le Dr TRINH-DUC.- Je ne reviens pas sur ce qui vient d'être dit parce que je le partage aussi. Vous voyez un enfant pour la première fois il y a dix ans pour sa première poussée, le médicament AUBAGIO a obtenu l'autorisation et est remboursé. L'enfant vous dit : « Les piqûres, je n'aime pas trop ». Vous faites quoi ? Vous choisiriez un médicament que l'enfant va accepter ou comparativement, un médicament injectable dont on est sûr qu'il est efficace alors qu'on ne l'est pas du tout avec AUBAGIO. Vous feriez quoi ?

M. le D^r MEYER.- On n'est pas du tout sûr qu'il est efficace, l'AVONEX. On n'est pas sûr qu'il est efficace. C'est extrapolé des données adultes. Je peux me baser sur PARADIGMS, l'essai contre fingolimod. Je n'ai pas d'essai pédiatrique de l'AGONEX. Deuxième chose, je discute avec les jeunes, je leur laisse le choix, mais actuellement, le seul choix que je leur donne, c'est : « Est-ce que tu veux une intramusculaire par semaine ou trois sous-cutanés par semaine ou une sous-cutané par jour avec un syndrome pseudo-grippal ? », avec un médicament qui permettra d'éviter les poussées sans que j'aie d'essai pédiatrique, ou alors un traitement oral qui marche bien chez l'adulte.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Il y a un deuxième sujet sur lequel je voudrais vous vous demander votre avis. Il y a l'étude qui a été publiée dans l'étude observationnelle de la neurologie pédiatrique l'année dernière, du traitement des enfants atteints de sclérose en plaques dans lequel une évaluation est faite sur près de 800 patients en vie réelle pour savoir quelles sont les procédures d'utilisation des traitements et des nouveaux traitements en

particulier. On se rend compte que vous avez une évolution en neuropédiatrie qui va dans le sens de l'évolution du traitement de la sclérose en plaques chez les adultes, c'est-à-dire que vous allez de plus en plus vers des stratégies thérapeutiques de plus grande efficacité au départ. On voit très bien que vous utilisez de plus en plus des médicaments en première intention, même si l'AMM aujourd'hui ne l'est pas encore chez l'enfant, ou du fingolimod, des anti-CD20. Je rappelle qu'il y a une étude des anti-CD20, d'autres agonistes des S1P. Quelle est la stratégie actuelle de l'évolution des traitements dans la sclérose en plaques infantile ?

M. le D^r MEYER.- C'est une très bonne question. On est de plus en plus « agressif ». Effectivement, l'enfant a souvent une pathologie très inflammatoire, mais il y en a un certain nombre qui le reste très peu. En pratique, les premières lignes ont encore leur place chez un certain nombre d'enfants parce qu'on essaye de préserver pour plus tard. Ils peuvent être amenés dans une vingtaine d'années ou dans dix ans, à avoir besoin d'une deuxième ligne. C'est sûr que l'AMM du fingolimod a changé notre vie parce que cela marche très bien. Cela marche 80 % mieux que l'AVONEX, c'est remarquable, mais au prix d'une lymphopénie, d'une surveillance biologique et dermatologique. Oui, on a une attitude de plus en plus agressive, mais il y a un certain nombre d'enfants qui ont une maladie très bien contrôlée par les premières lignes. C'est au cas par cas, mais bien sûr, on va plus facilement dans l'escalade. Il y a plusieurs essais qu'on va ouvrir avec des anti-CD20, des inhibiteurs de S1P et compagnies. L'attitude, on utilise de plus en plus les deuxièmes lignes, le fingolimod, mais rarement en première intention. Et quand on le fait, c'est après une RCP nationale. On a des RCP mensuelles, nationales. C'est entre spécialistes. Ce n'est pas en routine.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Cette étude est très peu utilisée. Je crois qu'il y a deux patients. Je ne partagerai pas tout à fait votre avis sur le côté parfaitement bien toléré de l'AUBAGIO. Il y a quand même des effets indésirables qui ne sont pas négligeables et parfois embêtants. C'est mon expérience chez l'adulte. En particulier, je repose le problème soulevé par l'association de patients, le fait que le teriflunomide peut être retrouvé dans l'organisme huit mois après les dernières prises de médicament. Par conséquent, c'est un vrai sujet sur les adolescentes en particulier, et la nécessité absolue d'une contraception et des risques qu'il peut y avoir avec une grossesse. Et lorsqu'il y a une grossesse, la nécessité d'avoir un traitement spécial. Il y a un problème dont les laboratoires parlent de façon un peu ironique, je trouve, c'est la rarefaction capillaire. De temps en temps, on voit de véritables alopecies. Il y a des pancréatites, des effets digestifs. Je ne pense pas que ce soit un médicament complètement anodin. Je comprends, j'ai vécu chez l'adulte, les histoires de l'interféron, mais ce que l'on sait au moins avec certitude, c'est que l'interféron a des effets secondaires à court terme et des effets pseudo-grippaux indésirables, mais il n'y a pas de risque au long cours, ce qui n'est pas une certitude avec le teriflunomide. Le teriflunomide, c'est la phase active du leflunomide qui est utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde depuis de nombreuses années.

M. le D^r MEYER.- Je suis d'accord avec vous. L'alopecie, par exemple, le fingolimod en fait aussi. J'en ai eu chez des patientes. Et la grossesse aussi, complètement. Dès l'annonce de la sclérose en plaques chez l'adolescent, on leur dit qu'ils pourront avoir des enfants et que l'objectif, c'est d'avoir une vie normale, mais ces grossesses se préparent avec une contraception efficace. Je suis bien d'accord avec vous. Le souci est celui de l'inobservance. Le gros risque des injectables, ce sont à peu près 30 % des patients qui vont arrêter. C'est compliqué et malheureux.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Albert, dernière question, puis on va réfléchir.

M. le Dr TRINH-DUC.- Devant cet essai négatif, est-ce que le laboratoire proposait quelque chose dans le cadre de son plan de développement ?

M. le D^r MEYER.- Je n'en sais rien.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Monsieur le chef de projet, vous savez quelque chose là-dessus.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je suis en train de regarder, je reviendrai vers vous si je trouve l'information.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Monsieur Meyer, on vous remercie de votre participation et on va délibérer. Merci beaucoup.

M. le D^r MEYER.- Merci, au revoir.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je vous avoue ma perplexité à la lecture de ce dossier. C'est une étude négative sur laquelle il y a d'ailleurs, de la part des agences, une ambiguïté puisqu'en Europe, le médicament a eu l'AMM, mais il ne l'a pas eu aux Etats-Unis. La FDA ne l'a pas donné, tout au moins à ma connaissance actuellement. On revient sur une étude négative sur le critère principal, qui reste quand même le critère clinique que nous utilisons, c'est-à-dire la poussée clinique, en particulier chez l'enfant dont l'IRM est un surrogate partiel, mais n'est pas un surrogate complet. Effectivement, le médicament a une certaine efficacité, mais ils ne l'ont pas testé contre un comparateur, ce qui fait qu'il ne montre pas une efficacité clinique sur l'ensemble de cette population d'une part. Deuxièmement, on ne sait pas le situer par rapport aux autres comparateurs de première ligne, dont je reconnais très clairement le problème du caractère injectable, qui est toujours un problème un petit peu gênant, avec également le fait que les injectables n'ont pas d'effets indésirables graves à long terme, ce qui n'est pas le cas des médicaments comme le léflunomide ou le teriflunomide, qui sont les mêmes médicaments d'ailleurs, puisque l'un dérive de l'autre.

Perplexité vis-à-vis du fait que prendre un médicament qui a un critère principal négatif, c'est toujours un petit peu gênant. Hier, quand on en a discuté dans le cadre du bureau, personnellement, j'oscillais entre le SMR insuffisant qui me paraît un point discutable et parce qu'on est dans un environnement d'enfant, on se posait la question d'un SMR faible, bien que Pierre Cochat dise : « Ce n'est pas parce qu'on est chez les enfants quand on a des études, qu'il ne faut pas tenir compte des essais et des études bien faites ». Je vous livre ma perplexité.

à vie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je n'ai pas bien compris ce qui a été démontré chez l'adulte.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Chez l'adulte, l'AUBAGIO a montré qu'il diminuait significativement contre placebo la fréquence des poussées dans une étude beaucoup plus simple, une étude réalisée sur deux ans avec un rythme de poussée. Elle comparait le rythme des poussées et des choses simples. Il faut bien se dire également que chez l'adulte, dans les traitements par voie orale, vous remarquerez le plus souvent que l'AUBAGIO est pris en

considération parce que c'est probablement le médicament qui a la plus faible efficacité. C'est donc devenu le comparateur de référence parce que justement, il est moins efficace que les autres. Nous l'avons vu dans quelques essais encore récemment. Nous avons pris en première ligne des agonistes S1P il y a quelques mois.

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- Sylvie, ce n'est pas recevable le fait de dire que c'est négatif et que cela manque de puissance, il suffit d'augmenter le nombre de sujets et on finira par avoir un effet positif ?

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Pour moi, la puissance est calculée *a priori*. La puissance *a posteriori*, c'est une escroquerie parce que l'effet a un intervalle de confiance. Si tu calcules la puissance aux bornes de l'intervalle, il y a une incertitude sur l'effet. Se placer comme si le vrai effet est celui observé pour calculer la puissance que tu as pour le démontrer. Pour moi, cela revient plutôt à se dire que comme ils ont fait un calcul d'effectifs avec une puissance donnée, la seule chose qu'on peut dire, c'est que soit ils se sont trompés sur le tout observé dans le bras placebo, c'est-à-dire qu'ils se sont trompés de population. Soit ils ont estimé un effet trop élevé par rapport à ce qu'il est en réalité. Pour moi, l'effet est moindre que celui qu'ils escomptaient, plutôt que de dire qu'on a une puissance insuffisante.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je pense qu'ils ont pris un crédit. Étant donné qu'ils avaient un placebo et qu'ils avaient pris le délai à la poussée clinique, ils faisaient des IRM régulièrement parce que l'IRM était un marqueur d'activité, donc un marqueur de risque de poussée. Par conséquent, les enfants qui, dans le cadre de l'étude, n'avaient pas fait de poussée clinique, mais qui présentaient une poussée radiologique, automatiquement, ils les censuraient. Ils se sont retrouvés assez rapidement avec ce problème qu'ils n'avaient pas anticipé de façon significative. Par conséquent, c'est l'un des éléments qui peut aussi rendre compte du fait qu'ils n'ont pas assez de poussées cliniques à la fin pour pouvoir comparer correctement. Là encore, ils n'avaient qu'à le prévoir avant. On n'accepte pas et on n'accepte plus. Cet essai thérapeutique a été fait pendant une période où d'autres essais thérapeutiques étaient en cours avec des comparateurs. D'ailleurs, l'expert nous l'a dit : « Je n'ai pas participé à l'essai parce qu'il y avait un placebo et qu'aujourd'hui, nous n'acceptons plus de ne pas traiter, en particulier chez les enfants, avec un traitement actif, même s'il est injectable ».

S'il n'y a pas d'autres commentaires, je vous ai livré quel était notre état de réflexion hier. On était plutôt pour un SMR insuffisant.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Surtout que les pancréatites aiguës, cela m'a étonné qu'ils les minimisent.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Ce n'est pas anodin. Je ne sais pas, n'ayant pas de comparateur, si le bénéfice-risque des interférons malgré leur caractère injectable n'est pas supérieur au bénéfice-risque d'AUBAGIO qui ne démontre rien sur le plan clinique et qui a des effets indésirables. Si vous regardez l'ensemble des effets indésirables, c'est à peu près le double de ce qu'il y a dans la population d'enfants sous placebo avec des effets indésirables. Je ne sais pas si la pancréatite, cela se traite simplement, mais je ne considère que c'est un effet indésirable anodin.

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- Michel, tu peux préciser quelque chose. Tu as bien dit que

quand ils avaient des signes à l'IRM, à ce moment-là, ils étaient sortis de l'étude.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Oui, bien sûr, parce qu'ils sont, à ce moment-là, à risque d'une poussée clinique et par conséquent, ils sont censurés.

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- S'ils étaient allés jusqu'au bout, cela aurait peut-être été significatif. C'est le protocole ou le critère principal qui n'est pas correct.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Il n'est pas correct, je suis d'accord.

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- C'est vrai que cela pénalise les patients qui pourraient en bénéficier éventuellement, mais on ne sait pas.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je vous propose que l'on vote le SMR, suffisant, insuffisant et si c'est suffisant, on votera ISP, SMR et ASMR.

Hugues, tu as une question.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- C'était une question sur les comparateurs, les interférons chez l'enfant. Est-ce que j'ai bien compris qu'il n'y avait pas eu non plus de démonstration chez l'enfant de leur efficacité et que c'était exclusivement une extrapolation des démonstrations chez l'adulte, pour les comparateurs.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Ça date d'il y a 20 ou 30 ans, effectivement. La sclérose en plaques de l'enfant n'était pas bien connue. Par conséquent, l'AMM d'AVONEX et des interférons a été donné à ce moment-là par extrapolation des données de chez l'adulte et par des études observationnelles qui existaient chez l'enfant.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Donc on ne peut pas dire qu'ils soient mieux validés.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Par contre, les interférons sont devenus des comparateurs. Je ne sais pas si l'on peut considérer qu'en étant des comparateurs, ils donnent des validations, mais ils ont effectivement une efficacité dans les études dans lesquelles ils sont utilisés dans le bras comparateur. Ils diminuent le risque de poussées par rapport aux périodes préalables au traitement, c'est clair. Ce ne sont pas des preuves qui ont été basées sur des essais comparatifs au départ.

M. le D^r TRINH-DUC.- C'est sans doute pour cela que l'essai a pu se faire contre placebo parce qu'il n'y avait pas d'étude non plus pour les autres.

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- Le fingolimod a été testé chez l'enfant contre les interférons.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Cela a été fait dans la même période.

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- Tout à fait.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Madame Chekroun, une question ?

M^{me} CHEKROUN, pour la DSS.- Cela rejoignait la remarque de Monsieur Mercier sur le fait que le fingolimod avait fourni des études comparatives dans une indication comparable.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Toutes les études qui courent à l'heure actuelle, dont nous aurons les résultats l'année prochaine ou dans deux ans, sont des études comparatives contre interférons ou contre d'autres comparateurs, le GILENYA en particulier.

M^{me} CHEKROUN, pour la DSS.- J'avais une question sur la précision de l'indication par rapport à l'indication de GILENYA qui avait été restreinte. C'était au regard de l'étude clinique fournie ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Absolument. On vote.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous allons voter SMR suffisant ou insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Concernant le résultat du vote, nous avons 1 voix pour un SMR suffisant, 15 voix pour un SMR insuffisant et 2 abstentions. C'est donc un SMR insuffisant.

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