



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 mars 2023

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. SPEVIGO - Autre passage — Post-AMM — Première demande

Pierre Cochat, Président.- Nous passons donc à SPEVIGO parce que nous avons revu un peu cet avis et c'est à notre demande que nous en reparlons. Il faisait partie des dossiers à valider, mais nous voulions en reparler et revenir sur notre discussion préalable. Je passe la parole au chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui. Nous souhaitions revenir sur les deux dossiers SPEVIGO d'accès précoce post-AMM et d'inscription de droit commun, puisque nous avons été très gênés au niveau de la rédaction de ces documents. Pour rappel, au niveau des conclusions sur l'accès précoce, il avait été conclu à une maladie grave, rare, invalidante. Sur le critère d'absence de traitement approprié, la commission avait considéré qu'il y avait des traitements appropriés donc elle avait répondu non. Pour la présomption d'innovation, elle avait également répondu non.

Le fait de dire qu'il y avait des traitements appropriés influait sur le critère de présomption d'innovation, puisqu'on était obligé de dire que le traitement n'était pas adapté car il n'y avait pas de comparaison aux traitements disponibles. Toutefois, je vous signale qu'il y avait quand même un développement en cours dans le traitement d'entretien par voie sous-cutanée qui venait compléter le développement dans le traitement des poussées.

Malgré le fait qu'on dise que le développement n'était pas adapté, il y avait des points positifs par rapport à la présomption d'innovation, avec une présomption d'efficacité importante, avec cette quantité d'effet importante versus placebo, une différence de 48 % de répondants sur la clairance complète des pustules, qui était un critère très cliniquement pertinent. Il y avait également une différence significative sur des critères de jugement secondaires pertinents et un effet rapide, puisque ces effets étaient observés à la première semaine après le traitement. Il s'agissait également d'un premier traitement de la poussée et d'une nouvelle classe de médicament anti-IL36, qui montre donc l'innovation qu'apporte ce médicament.

Je voulais vous rappeler les traitements actuellement utilisés dans le psoriasis pustuleux généralisé. Il s'agit de traitements systémiques utilisés hors AMM, qui sont mentionnés dans les recommandations de la Société française de dermatologie de 2019. En première ligne, on a la ciclosporine, l'acitrétine qui est un rétinoïde, le méthotrexate. Il y a eu une actualisation en 2022 qui n'est pas encore publiée mais qui a été présentée à un congrès, qui ne cite plus que la ciclosporine pour le traitement du psoriasis pustuleux généralisé. Nous avons ensuite en deuxième ligne l'infliximab préférentiellement parce que son action est plus rapide, voire l'ustékinumab et les anti-IL17.

Toutefois, le niveau de preuve de ces médicaments est faible. Il s'agit d'études ouvertes avec de faibles effectifs, des études monobras, surtout des études avec des patients asiatiques, des études de cas cliniques, et il n'y avait même aucune étude avec le méthotrexate. Il faut noter également la toxicité importante avec les traitements utilisés en première ligne.

Ensuite, je vous ai fait un rappel de la doctrine.

« Un traitement approprié est une alternative thérapeutique médicamenteuse ou non médicamenteuse :

- recommandée au même niveau de la stratégie thérapeutique à la date de l'évaluation et accessible en pratique courante en France à la date de l'évaluation ;*
- et prise en charge par la solidarité nationale à la date de l'évaluation ;*
- et disposant de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce. »*

Par conséquent, il faut tenir compte du niveau de preuve des alternatives disponibles, qu'elles aient l'AMM ou non, par rapport aux données produites pour le médicament évalué. Là, nous sommes bien dans le cas d'un niveau de preuve très supérieur, pour SPEVIGO, à ses alternatives actuellement utilisées.

Notons aussi que selon l'AMM de SPEVIGO, on serait plutôt dans un traitement systémique de première intention donc les comparateurs à considérer seraient plutôt ceux de la première ligne, à savoir ciclosporine, acitrétine et méthotrexate, voire peut-être même uniquement le méthotrexate, dont on sait qu'il pose des problèmes de toxicité qui ne permettent pas son utilisation au long cours.

Encore une fois, si on veut pousser plus loin le raisonnement, il s'agit là plutôt de traitements utilisés au long cours, avec des effets qui s'installent sur un temps long, alors que SPEVIGO est un traitement de la poussée, donc il y aura une utilisation différente pour cette présentation en perfusion, avec un délai d'action très rapide. Il paraît donc également difficile de mettre ces médicaments sur le même plan.

Par ailleurs, je vous ai fait un rappel des conclusions précédentes de la commission sur d'autres dossiers en dermatologie pour lesquels nous disposons également de ce type de traitements qui étaient utilisés hors AMM. Nous avons vu ADTRALZA dans la dermatite atopique, ainsi que RINVOQ, DUPIXENT dans le prurigo nodulaire, et à nouveau DUPIXENT dans la dermatite atopique chez les patients de 6 mois à 5 ans.

Nous avons donc vraiment le même type de molécules avec des niveaux de preuve faibles également, et la commission avait conclu qu'il y avait une absence de traitement approprié à chaque fois, avec pour certains une justification qui indiquait bien que le niveau de preuve était insuffisant au regard du niveau de preuve apporté par le médicament évalué.

Ensuite, pour ce qui concerne l'inscription en droit commun, la commission avait voté un SMR important, une absence d'ISP et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique compte tenu d'une efficacité démontrée et d'un besoin partiellement couvert, mais qui était contrebalancés par l'absence de comparaison aux CCP utilisés en pratique clinique courante.

Là également, si nous reprenons le même raisonnement que précédemment, nous ne devrions pas considérer les traitements actuellement utilisés comme des comparateurs cliniquement pertinents du fait de leur faible niveau de preuve et de l'absence d'AMM dans cette indication.

Par conséquent, le niveau d'ASMR peut être rediscuté également à la lumière de ces données.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup pour cette synthèse que je partage. Nous avons rediscuté de ce dossier, et c'est vrai qu'en ce qui concerne l'accès précoce, la quantité d'effet est importante, la rapidité d'effet également, et les comparateurs cliniquement pertinents ont eux-mêmes une preuve d'efficacité qui n'est pas au rendez-vous. Du coup, c'est vrai que cela remet en question aussi l'évaluation que nous avons faite sur le droit commun. Pour le SMR important d'accord, mais l'ASMR, si nous considérons que les comparateurs ne sont pas à retenir, mérite peut-être d'être revue aussi.

Je vous passe la parole. Michel Clanet ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Je voudrais me faire rappeler ce que nous avait dit Bernard Guillot puisque le traitement de la poussée, dans le cadre de la prise en charge et de la stratégie générale, n'est pas quelque chose qui est aussi clair que ce que laisserait apparaître le laboratoire. Je pense que c'est un peu ce qui avait amené à notre décision. Je voudrais relire ce que nous avait dit Bernard Guillot qui nous avait un peu ébranlés dans la discussion. Il dit ceci.

« En pratique, actuellement, lorsqu'un malade fait une nouvelle poussée sous traitement de fond, on change de molécule pour essayer d'obtenir une nouvelle rémission. Le spésolimab est présenté comme un traitement de poussées pustuleuses et non comme un traitement de fond. Par ailleurs, il doit s'utiliser en monothérapie, c'est-à-dire qu'il faut arrêter les traitements de fond que l'on utilise en traitant ces patients ».

Or, les poussées il peut en arriver bien entendu, notamment la première poussée mais ensuite toutes les poussées qu'il y a pendant que les poussées sont traitées.

« Le laboratoire prend prétexte de ce positionnement pour estimer qu'il n'y a pas d'alternative actuellement disponible. Je considère pourtant que lors d'une poussée pustuleuse de PPG, le changement de traitement de fond pour un autre permet dans la plupart des cas de juguler la poussée, certes avec des délais variables, mais de l'ordre de quelques jours avec l'acitrétine, la ciclosporine ou l'infliximab.

Dans ces conditions, il me semble exister des alternatives thérapeutiques disponibles consacrées par l'usage et par les recommandations françaises de 2019 même si elles n'ont pas actuellement d'AMM, essentiellement en raison du fait qu'il s'agit de maladies rares. Malheureusement, l'étude pivot a été réalisée contre placebo et ne permet pas de savoir si ce médicament est supérieur à l'un des traitements actuellement utilisés dans cette pathologie ».

C'est ce que je voulais rappeler de ce qu'il avait dit, et qui certainement avait influencé pas mal d'entre nous sur les votes vis-à-vis de ce médicament.

Pierre Cochat, Président.- Tu as raison, et je m'en souviens bien. Le problème est aussi d'être cohérents avec nos autres évaluations, comme cela a été rappelé sur les diapositives. Pour les autres, nous n'avons pas retenu que ces comparateurs pertinents étaient valables. Je crois que même vis-à-vis de cela, il faut que nous restions cohérents avec nous-mêmes. En tout cas, merci. Jean-Christophe Lega ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- J'ai entendu que le chef de projet évoquait une toxicité à long terme du méthotrexate. Moi, j'ai une expérience et une connaissance inverse. Les effets indésirables surviennent plutôt les premiers mois et sont, Dieu merci, réversibles. Après, au contraire, il y a une tolérance au long cours exceptionnellement bonne pour ne pas dire très bonne.

Notamment, nous avons les enfants traités par méthotrexate pour les arthrites juvéniles idiopathiques qui gardent ce médicament pendant des décennies et des décennies sans signal de sécurité particulier. Ai-je bien compris ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je parlais de la ciclosporine, en fait.

Pierre Cochat, Président.- C'est vrai que tu avais dit le méthotrexate. Je suis d'accord avec Jean-Christophe.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pardon.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Alors d'accord pour la ciclosporine.

Pierre Cochat, Président.- Hugues Blondon ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je n'ai pas très bien compris dans quel cadre se faisait la réévaluation de notre vote de la fois dernière. Est-ce une saisine ?

Pierre Cochat, Président.- Non, c'est simplement que nous repassons toujours les avis. C'est juste avant de repasser l'avis en commission que nous voulions en reparler, comme nous l'avons déjà fait. La seule différence, c'est que nous avons parfois des adoptions d'avis qui n'ont pas été faites parce que la discussion a démarré lors de la commission qui était destinée à cette adoption, et là nous en avons simplement discuté en amont sur des remarques pertinentes du chef de projet sur ce sujet et nous en avons rediscuté en Bureau, donc nous voulions l'isoler des autres adoptions que nous avons faites.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Au moment de la rédaction nous nous sommes rendu compte que ce n'était pas facile à rédiger au vu des précédents votes, donc nous voulions vous en faire part pour que vous décidiez de ce que vous faites.

Pierre Cochat, Président.- Du reste, j'en profite pour faire une parenthèse. Je sors de ce dossier pour faire une généralité. Les adoptions différées par rapport aux commissions initiales sont une très bonne chose mais quand vous avez des remarques à faire, c'est toujours mieux de les faire en amont qu'au moment des commissions, comme cela nous prévoyons un peu de temps pour cela.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Notre objectif était aussi de garantir la cohérence avec les autres avis que vous avez rendus sur ces mêmes médicaments, au regard du niveau de preuve de leur efficacité, malgré le fait que ce soit des traitements recommandés.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait. Albert Trinh Duc ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Pour aller dans la continuité de ce qu'a dit Michel au début, il y a aussi la notion de la suspension du traitement de fond. Bernard Guillot disait qu'à moyen terme, on ne savait pas très bien ce que cela allait donner. J'entends les remarques par rapport aux comparateurs et par rapport aux évaluations des autres aussi, mais là quand même, dans l'étude, on est obligé d'arrêter le traitement de fond. En général, ce sont des patients qui font des pustules sur des psoriasis modérés à sévères donc nous ne savons pas du tout quel impact cela peut avoir d'arrêter le traitement de fond, puisque cela devait être comme cela dans les essais. Moi, cela me laisse perplexe quand même.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais justement, nous n'avons pas de données là-dessus. Nous n'avons aucune information ni dans un sens ni dans l'autre, en tout cas, sauf si le chef de projet dit l'inverse.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, nous n'avons pas d'information. Nous avons quand même un maintien de l'efficacité jusqu'à la semaine 24.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Nous parlons bien de l'accès précoce. Sommes-nous d'accord ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, de toute façon ce sont les mêmes données cliniques.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- La décision que nous devons prendre aujourd'hui concerne l'accès précoce et pas le droit commun.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce sont les deux.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Albert, c'est d'ailleurs un des arguments pour peut-être mettre à disposition ce médicament dans le cadre d'une utilisation encadrée, parce que c'est l'un des avantages de l'accès précoce par rapport au droit commun. Vous avez voté l'avis favorable à l'inscription de ce médicament, donc cela veut dire qu'il va être utilisé de manière non encadrée et nous ne saurons jamais comment il est utilisé dans la pratique clinique.

Là, d'ailleurs, nous sommes dans le contexte d'un médicament typique d'un accès précoce, parce que nous sommes dans le cas d'une présomption d'efficacité avec des incertitudes sur les modalités d'utilisation de ce médicament et l'utilisation dans le cadre d'un AP permettrait justement de bien encadrer l'utilisation de ce médicament et de recueillir des données sur les conditions d'utilisation en pratique clinique, puisque c'est la pratique qui va permettre de renforcer peut-être les connaissances sur les modalités d'utilisation de ce médicament.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Je suis entièrement d'accord avec toi, Thierno, à la seule condition — et j'en avais déjà parlé avec Pierre — du contenu du PUT-RD, de son exploitation et des informations que nous allons demander.

Thierno Diatta, pour la HAS.- C'est peut-être sur ce point qu'il faut renforcer les données du PUT-RD pour recueillir les données d'utilisation de ce produit en vie réelle et l'encadrer.

Pierre Cochat, Président.- Le laboratoire est là, donc nous allons essayer d'aller plus vite. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Personnellement, je suis gêné de revenir sur la décision de l'accès précoce parce que l'argument majeur que j'avais retenu de l'expertise de Bernard Guillot était le fait qu'il y avait des alternatives et que quand ces gens étaient hospitalisés, il y avait des modifications de stratégie.

Par ailleurs, en ce qui concerne le parallèle avec d'autres produits pour l'ASMR IV, je voudrais aussi que nous revoyions, à ce moment-là, les biothérapies qui sont proposées contre placebo dans les pathologies inflammatoires articulaires ou intestinales. Moi, je suis gêné de revenir sur tous ces critères, à moins que nous ne reprenions tout en détail.

Pierre Cochat, Président.- Non, j'entends bien ce que tu dis, Serge, mais sur le principe, si nous adoptons à distance, c'est bien pour avoir une réflexion et un ajustement si nécessaire. Quant au fait d'être cohérents avec nos évaluations précédentes dans ce domaine-là, et je ne parle pas des pathologies intestinales ou articulaires, cela me paraît quand même assez cohérent.

Concernant l'accès précoce, je ne veux pas anticiper, mais j'ai peur que si nous ne modifions pas notre avis, le Collège passe derrière et intègre ces éléments de discussion.

Serge Kouzan, membre de la CT.- À ce moment-là, l'avis de l'expert n'a plus aucune valeur.

Michel Clanet, Vice-Président.- Pierre, je voudrais ajouter un mot sur le sujet parce que je vous avais dit que je n'étais pas tout à fait d'accord avec la façon de revoir les choses.

On est en train de proposer de modifier une stratégie actuelle de recommandation fondamentale en disant « il faut traiter la poussée et on voit ce qu'on fait pour le traitement de fond ». À ce moment-là, si nous sommes dans cette situation, j'attendrais que le laboratoire apporte à la fois des éléments pour montrer qu'on peut traiter la poussée, et en même temps comment se comporter dans un traitement de fond et mettre en place un traitement de fond, et c'est ce qu'ils sont en train de faire.

Là, je pense que nous n'avons pas les éléments pour dire que nous avons le droit de proposer une modification de la stratégie thérapeutique tant que le laboratoire n'a pas apporté les éléments sur la place que ce médicament doit avoir, puisqu'on doit arrêter les médicaments de fond pour faire ce médicament. On ne sait pas après combien de temps cela va durer, et ensuite il faut voir comment on va pouvoir traiter et continuer de suivre les patients.

J'avais dit que je pensais que cela se discutait un peu comme on le fait dans la sclérose en plaques avec des poussées et le traitement de fond, mais je pense que nous ne sommes pas dans la même situation et qu'il y a, à mon avis, un manque significatif sur la place de ce médicament dans une stratégie globale de prise en charge, et c'est ce que Bernard Guillot avait précisé. Personnellement, je suis assez sensible à ce qu'il avait dit.

Pierre Cochat, Président.- Nous n'allons pas étendre davantage la discussion. Je propose que nous revoyions quand même sur les deux aspects, l'accès précoce et le droit commun, et que nous votions sur le maintien ou non de la décision antérieure, qui était un refus de l'accès précoce sur les arguments que le chef de projet nous a donnés et que nous n'allons pas

reprendre, et, pour le droit commun, un SMR important et une ASMR V. Nous votons sur le maintien ou non. Nous allons faire deux votes séparés en commençant par l'accès précoce.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 13 voix pour le maintien, 8 voix contre le maintien et 1 abstention.

Pierre Cochat, Président.- C'est donc un maintien. Nous faisons pareil pour le droit commun.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 14 voix pour le maintien, 6 voix contre le maintien et 2 abstentions.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, c'est donc un maintien d'avis. Merci.