



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 février 2023

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. SPEVIGO - Examen — Post-AMM — Première demande / SPEVIGO — Examen — Inscription

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à SPEVIGO en sachant que notre expert, Bernard Guillot, a un impératif horaire. Il va nous redire son impératif horaire mais peut-être que nous discuterons en deux fois, que nous garderons une partie de la discussion pour après son départ.

(Bernard Guillot rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bernard, bonjour. Nous sommes vraiment désolés pour ce grand retard, nous savons que tu as un impératif. Peux-tu nous le rappeler ?

Bernard Guillot.- Il faut que je sois libéré à 12 heures 45. C'est bon, nous avons le temps.

Pierre Cochat, Président.- D'accord, alors allons-y. Nous allons parler de SPEVIGO, qui sera présenté par le chef de projet. Ensuite, nous te laisserons la parole, et il y a une contribution de l'association France Psoriasis.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Monsieur Bernard Guillot en situation de conflit d'intérêts.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner conjointement la demande d'accès précoce post-AMM et la demande d'inscription en droit commun de SPEVIGO, solution pour perfusion au dosage de 450 milligrammes.

Le principe actif de SPEVIGO est le spésolimab, une nouvelle classe médicamenteuse qui cible et inhibe l'interleukine 36. Le libellé de l'indication AMM est le suivant. C'est chez les adultes dans le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé en monothérapie.

Concernant la posologie, la dose recommandée est de 900 milligrammes, à travers deux flacons de 450 milligrammes, en dose unique administrée en perfusion intraveineuse.

Si les symptômes de la poussée persistent, une dose supplémentaire de 900 milligrammes peut être administrée une semaine après la première dose. Cette possibilité de retraiter les patients est basée sur les données d'un petit échantillon de patients, sur 12 patients dans le groupe spésolimab dans l'étude de phase 3 que je vais vous présenter. Ils ont reçu une deuxième dose au jour 8.

En termes de résultats observés sur ces 12 patients, 5 patients ont obtenu une disparition des pustules à la semaine 2, c'est-à-dire une semaine après l'administration de la deuxième dose. Cette amélioration de la réponse a été prise en compte dans le RCP actuel. Du coup, ils ont pris en compte dans le RCP la possibilité de retraiter les patients une semaine après en cas d'échec et de réponse insuffisante au traitement.

Du coup, sur la base de ces données limitées sur le retraitement d'une poussée, ils ont obtenu une AMM conditionnelle à la réalisation d'une étude qui viendra normalement nous donner

des résultats de tolérance à plus long terme, notamment sur l'immunogénicité en cas de plusieurs administrations du produit, et qui viendra normalement confirmer l'efficacité du traitement lors d'un retraitement par spésolimab en cas de récurrence.

Concernant les revendications du laboratoire, le laboratoire sollicite une autorisation d'accès précoce dans le périmètre de l'AMM. En parallèle, pour le droit commun, il sollicite une demande d'inscription sur la liste collectivités, également dans le périmètre de l'indication AMM et sur la base des mêmes données cliniques que l'AP, et il revendique un SMR important, une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

Concernant les données disponibles, ici vous avez sur la diapositive le schéma de l'étude. La demande du laboratoire repose principalement sur les résultats de l'étude EFFISALU 1, une étude de phase 2, de supériorité, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo chez 53 patients adultes ayant une poussée de psoriasis pustuleux généralisé.

Concernant le schéma, les patients se voyaient administrer une injection intraveineuse unique à J0 de spésolimab ou de placebo avec l'arrêt des traitements de fond en cours. Selon le protocole, en cas d'aggravation de la maladie au cours de la première semaine, il était prévu que l'investigateur puisse traiter le patient avec le traitement de recours de son choix. Après l'évaluation des critères de jugement au jour 8, les patients des groupes spésolimab et placebo qui n'avaient pas reçu de traitement de recours au cours de la première semaine et qui avaient un score GPPGA et un sous-score de pustulation d'une GPPGA supérieurs ou égaux à 2 à la semaine 2 étaient éligibles à l'administration d'une dose de spésolimab en ouvert. Il y avait également la possibilité, entre le jour 8 et la fin de l'étude, donc la semaine 12, de se voir administrer un traitement d'urgence par spésolimab en cas d'aggravation de la maladie.

Pour l'analyse principale, le décès ou toute utilisation d'un médicament de recours avant J8, ou du spésolimab en ouvert ou l'utilisation d'un traitement d'urgence après J8 ont été considérés comme des non-répondeurs. Or, comme vous allez le voir, après J8, un grand nombre de patients, à la fois dans le groupe spésolimab et dans le groupe placebo, ont été classés comme non répondeurs en raison d'un événement intercurrent que je viens de vous citer, ce qui va rendre l'interprétation des résultats, notamment sur les critères de jugement évalués à la semaine 4, très difficile.

Passons maintenant aux résultats. Comme vous le voyez, sur le critère de jugement principal qui était considéré comme cliniquement pertinent et qui évaluait notamment la clairance des pustules, le spésolimab a été supérieur au placebo en termes de pourcentage de patients sans pustule visible à la semaine 1, avec une différence de 48,7 % entre les deux groupes. Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés, il s'agissait également de critères de jugement cliniquement pertinents qui évaluaient différents aspects de la maladie, notamment l'extension des lésions, la douleur et la fatigue.

En termes de significativité, cela sort bien sur tous les critères. Néanmoins, comme je vous le disais, étant donné le protocole, les résultats sur les critères de jugement mesurés à la semaine 4 sont très difficiles à interpréter. Vous les avez ici sur cette slide. Comme on peut le voir, à la semaine 4, seulement 2 patients étaient encore sous placebo et dans le groupe spésolimab, 20 patients n'avaient pas été retraités par spésolimab, ce qui limite vraiment la portée de ces résultats. On ne pouvait pas calculer la différence d'effet entre les deux groupes.

pour les critères de jugement évalués à la semaine 4, notamment sur le score de douleur, le score FACIT et le score d'extension des lésions.

Si nous revenons maintenant au profil de tolérance, nous disposons uniquement de données de tolérance à court terme, donc à 12 semaines au maximum. Les événements indésirables les plus fréquemment observés avec le spésolimab ont été les infections, le prurit et des réactions au site d'injection. On note également des réactions d'hypersensibilité, mais sans lien avec la perfusion. Compte tenu des propriétés immunosuppressives du spésolimab, le PGR prévoit la surveillance des infections graves ou opportunistes, des réactions d'hypersensibilité systémiques et de tumeurs malignes.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Professeur Bernard Guillot. Je lui laisse la parole pour la présentation de la stratégie thérapeutique et des messages clés de son rapport.

Bernard Guillot.- Merci. Commençons-nous par le remboursement ou par l'accès précoce ?

Pierre Cochat, Président.- C'est du post-AMM, donc nous commençons par le droit commun.

Bernard Guillot.- Vous avez mon rapport écrit, donc nous allons nous focaliser sur les diapositives qui reprennent les éléments essentiels, cela évitera de perdre trop de temps.

Pour commencer, cette maladie s'appelle psoriasis pustuleux. C'est un lointain cousin du psoriasis vulgaire, ce n'est pas tout à fait la même maladie ni le même mécanisme d'action. C'est une maladie qui est rare. Le SNDS a fait une étude il n'y a pas très longtemps qui montre que cela fait à peu près 6 ou 7 cas par million d'habitants en France, donc ce n'est pas une maladie fréquente du tout.

Cela se manifeste sous forme de plaques érythémateuses et de pustules aseptiques diffuses sur l'ensemble du tégument, et le problème est que cela s'associe quasiment toujours à une altération importante de l'état général, à de la fièvre, à des frissons et surtout des perturbations biologiques, notamment une hypocalcémie qui peut être profonde, une hypoprotéinémie et une hyperleucocytose.

Cette association des signes biologiques à l'altération de l'état général peut entraîner des risques de décompensation cardio-rénale, en particulier chez les gens qui sont déjà fragiles sur ces aspects de leur fonctionnement, et cela aboutit à environ 50 % d'hospitalisations pour prise en charge et une mortalité qui est autour de 5 %, ce qui est très différent de ce que nous connaissons dans le psoriasis vulgaire.

C'est une maladie qui évolue par poussées successives. C'est une maladie qui peut être parfaitement isolée sans connaissance de psoriasis vulgaire par ailleurs ou qui peut survenir chez un patient qui est connu pour psoriasis et notamment après un facteur déclenchant qui est extrêmement classique, qui est un sevrage trop rapide en corticothérapie générale.

Cette maladie est parfaitement prise en charge aujourd'hui, avec des résultats qui ne sont certes pas satisfaisants à 100 %, mais qui permettent malgré tout de traiter la grande majorité des patients.

Les recommandations françaises de 2019 ont globalisé le psoriasis et parlaient aussi de ces situations particulières du psoriasis pustuleux, pour lequel les médicaments identifiés étaient soit la ciclosporine et l'acitrétine, qui n'ont pas l'AMM, ou le méthotrexate qui a l'AMM, voire, plus récemment, l'utilisation d'anti-TNF ou d'anti-IL17 qui n'ont pas l'AMM dans l'indication du psoriasis pustuleux.

Ces traitements sont des traitements de fond qui sont donnés à la première poussée de la maladie, qui sont censés bien sûr guérir la poussée, éviter la survenue d'une nouvelle poussée et si celle-ci survient malgré le traitement de fond poursuivi, on change de molécule et on a une politique rotationnelle comme on l'a dans beaucoup de ces maladies cutanées inflammatoires chroniques.

Pour ma part, il y a des comparateurs cliniquement pertinents. Ce sont tous les médicaments cités ci-dessus, à savoir la ciclosporine, l'acitrétine, le méthotrexate, les anti-TNF et anti-IL17. Le méthotrexate, qui est le seul à avoir l'AMM, n'est finalement peut-être pas celui qui est le plus utilisé, parce que son délai d'action est relativement long contrairement à la ciclosporine, l'acitrétine ou à la biothérapie, néanmoins, il permet de gérer beaucoup de patients. Le besoin médical est partiellement couvert. Nous aimerions avoir mieux que ce que nous avons aujourd'hui, mais il est tout de même partiellement couvert.

Concernant les données disponibles, je suis très gêné avec le design de l'essai qui a été proposé parce qu'encore une fois, nous ne saurons pas quelle est la place de ce médicament dans la stratégie thérapeutique et comment il faut l'en servir.

La population étudiée est représentative, il n'y a pas de problème de ce côté, mais c'est le choix du comparateur qui pose un vrai problème. Le laboratoire nous dit « mon traitement est fait pour traiter les poussées », mais il se trouve que ce traitement n'est étudié qu'en monothérapie, on n'a aucune idée de ce qu'il fait s'il est associé à un traitement de fond. C'est extrêmement gênant. En fait, le laboratoire a fait le choix de faire un traitement en monothérapie et contre placebo, ce qui à mon avis est un contresens complet.

Soit il fallait faire un traitement en add-on du traitement de fond versus un placebo, et là on voyait si en continuant le traitement de fond et en ajoutant le SPEVIGO on permettait de bien régler les problèmes et de ne plus avoir de poussées par la suite, soit il fallait le faire en monothérapie comme ils l'ont fait, mais à ce moment-là prendre comme comparateur une des molécules existantes au choix de l'investigateur, ce qui permettait vraiment d'avoir une idée de la place de ce produit dans la stratégie thérapeutique.

Concernant la pertinence clinique du critère de jugement principal, oui, les critères de jugement qui ont été choisis sont des critères qui sont adaptés, qui sont pertinents. Ils avaient été validés par des études préalables et je pense qu'il n'y a rien à dire, ils sont calqués sur le PASI, que vous connaissez bien dans le psoriasis vulgaire.

Le chef de projet vous a donné les résultats. On a 19 patients sur 35 qui ont une suppression de leur pustulation versus 1 sur 18 dans le groupe placebo. C'est significatif et cela a du sens.

Concernant la tolérance, il faudrait tout de même attirer un peu l'attention sur des risques cardiovasculaires et des réactions toxiques cutané-systémiques, notamment des DRESS.

Quand le dossier est passé à l'EMA, il a fallu aller revoir les dossiers un par un pour voir si ces DRESS pouvaient éventuellement avoir d'autres cofacteurs, ce qui semble avoir été le cas. Personnellement, je trouve qu'il y a une petite vigilance à avoir compte tenu du nombre de cas, puisqu'il y avait 3 cas, et du nombre de patients traités qui était de 35. Cela faisait quand même presque 10 %, donc il faut être un peu vigilant sur ce qu'il peut se passer là-dessus.

En conclusion sur l'impact thérapeutique du médicament, il y a un impact sur la morbidité, oui, puisque cela fait mieux qu'un placebo sur les poussées pustuleuses, c'est incontestable. Il n'y a pas d'impact sur l'organisation des soins en termes de modification de la prise en charge. Il faut hospitaliser les gens pour leur faire la perfusion mais ce n'est pas un vrai problème. L'impact sur la qualité de vie est difficile à apprécier à cause du rechallenge, comme cela a été bien dit par le chef de projet. Il y a une tendance à améliorer la fatigue, mais enfin c'est un peu délicat.

Concernant la place du médicament évalué dans la stratégie thérapeutique, c'est fait pour traiter les poussées pustuleuses mais à condition d'arrêter les traitements de fond antérieurs, ce qui pose un vrai problème pour la stratégie thérapeutique de cette maladie, parce qu'on a du mal à imaginer qu'un traitement par SPEVIGO une seule fois règle le sort de la maladie définitivement, donc il faudra bien que ces gens reprennent un traitement de fond. La population cible, je n'ai pas de moyen épidémiologique pour l'apprécier. Le laboratoire nous parle d'entre 350 et 700 poussées par an. Cela ne me paraît pas farfelu. Cela me paraît assez réaliste.

De manière générale, c'est un médicament efficace. Je pense qu'il sera utile et il serait bien que ce traitement puisse être accessible au patient malgré, encore une fois, un très mauvais design de l'étude et malgré le fait que l'étude demandée par l'EMA contre l'avis de l'ANSM est une étude qui ne permettra pas d'avoir une notion sur la stratégie thérapeutique avec ce médicament. Elle donnera uniquement des données de tolérance. Vous me direz que ce n'est déjà pas mal, mais cela me paraît insuffisant pour savoir vraiment comment il faudra positionner ce produit à l'avenir.

Pour ma part, je pense qu'il faut que les patients puissent disposer de ce produit, et je regrette qu'encre une fois le laboratoire ait choisi la facilité et ne répondra pas aux questions que se posent les cliniciens. Je suis à votre disposition pour répondre à vos questions si nécessaire, à moins que nous passions directement à l'AP.

Pierre Cochat, Président.- C'est comme tu veux. Passe à l'AP, parce que je pense que les questions seront communes.

Bernard Guillot.- Oui, c'est vraisemblable. Je vais aller plus vite parce qu'il y a un certain nombre de redites. Vous avez compris la gravité et j'ai parlé de la rareté. Il y a un caractère invalidant, oui, parce qu'il y a une modification de l'image de soi, des douleurs, du prurit, une gêne dans le milieu social. C'est donc grave, rare et invalidant, les trois à la fois.

Le nœud du problème est de savoir s'il y a des traitements appropriés. Le laboratoire dit non, parce qu'il dit que la ciclosporine, l'acitrétine et les biothérapies n'ont pas l'AMM, que le méthotrexate a l'AMM mais agit lentement, donc il estime que le besoin n'est pas couvert pour traiter les poussées. On traite les poussées de psoriasis pustuleux depuis des années et

des années avec ces médicaments-là, avec des résultats plus ou moins satisfaisants. Nous avons quand même des résultats tout à fait patents. Je pense qu'il existe des traitements appropriés pour cette maladie ce qui, pour le coup, ne justifierait pas un accès précoce pour couvrir un besoin qui ne serait pas couvert. Pour ma part, le besoin est couvert certes partiellement, mais tout de même couvert en partie.

Les alternatives thérapeutiques existent. Si un patient fait une poussée alors qu'il est sous méthotrexate, on arrête le méthotrexate, on le met sous acitrétine ou ciclosporine selon les contre-indications ou les effets secondaires attendus chez un patient donné, ou, éventuellement, on lui donne une perfusion d'anti-IL17. Cela se passe très bien et cela permet de résoudre beaucoup de poussées. Il y a donc des traitements appropriés qui existent dont la liste est ci-dessous.

Concernant le caractère présumé innovant de la spécialité, la réponse est oui au sens où l'entend la commission, mais même c'est aussi innovant au niveau physiopathologique puisque c'est un anti-récepteur d'IL-36, qui est impliqué dans une grande proportion de psoriasis pustuleux, même si ce n'est pas dans tous. C'est innovant de ce côté-là et c'est innovant parce que les résultats cliniques sont patents. Il y a une vraie supériorité par rapport au placebo donc ce traitement a une efficacité.

C'est une efficacité relative et nous ne la connaissons pas, et je pense que malheureusement nous ne la connaissons jamais, mais il est innovant et la tolérance est acceptable sous réserve de la surveillance qui est mise en place par l'EMA.

C'est une nouvelle modalité de prise en charge. Cela peut apporter un changement aux patients dans leur prise en charge mais pas un changement substantiel, donc j'ai barré le mot « substantiel ». Il y a un plan de développement adapté avec toutes les critiques que j'ai faites sur l'essai. Il couvre un besoin insuffisamment couvert et non pas un besoin non couvert. Il peut être présumé innovant, mais avec d'importantes réserves de ma part sur ce sujet.

S'agissant de sa mise en œuvre, compte tenu de la gravité de la pathologie et du risque de décompensation cardiaque, le traitement ne peut être différé. Si on doit traiter un malade par SPEVIGO, il faut le faire rapidement, il ne faut pas attendre je ne sais quoi. Le traitement ne peut pas être différé. Le point crucial est surtout le problème des comparateurs et la stratégie.

Je suis doublement à votre disposition pour répondre à vos questions.

Pierre Cochat, Président. - Parfait, merci. Je vois que Michel a une question.

Michel Clanet, Vice-Président. - Je me pose la question de savoir si, effectivement, dans cette maladie, il y a une nécessité réelle d'un traitement de la poussée. Je fais référence à ce que je connais dans la sclérose en plaques où clairement, on a un traitement pour réduire la poussée qui ne préjuge en rien de la façon dont on va mettre en place un traitement de fond ensuite.

La question que je te pose est de savoir si tu considères que ce traitement, qui semble avoir une efficacité rapide, permet d'obtenir une disparition ou une diminution de la poussée pour permettre ensuite une stratégie thérapeutique qui est celle que vous développez. Autrement

dit, considères-tu qu'il y a cette place, par rapport j'imagine à ciclosporine ou à l'autre médicament qui n'ont pas une efficacité immédiate ?

Bernard Guillot.- Je pense que traiter la poussée rapidement est important chez ces malades à cause encore une fois de l'altération de l'état général et du risque de décompensation. Le psoriasis pustuleux, ce sont des gens plutôt âgés. Ce sont des gens plutôt après 50 ans, donc je crois qu'il faut les traiter assez vite, et c'est bien d'avoir un médicament qui marche plus vite que ce que nous avons actuellement, donc plus vite que la ciclosporine, plus vite que l'acitrétine ou que les biothérapies. Je pense donc que c'est important.

Par contre, et c'est là qu'est ma difficulté, on ne sait pas très bien ce que l'on fait après. Est-ce qu'on attend une nouvelle poussée, on refait SPEVIGO, on attend une nouvelle poussée, on refait SPEVIGO, etc. ? Est-ce qu'une fois que la poussée est terminée et que SPEVIGO a terminé son activité on reprend un traitement de fond qu'on avait dû interrompre, un peu bêtement de mon point de vue, parce que SPEVIGO ne peut se faire qu'en monothérapie ?

Tu vois, je ne peux pas vraiment répondre à ta question. Je pense que traiter la poussée en elle-même, c'est bien, mais ne faire que traiter la poussée, cela ne sert à rien, parce que cela ne va pas changer le profil évolutif de la maladie. La personne qui a un psoriasis pustuleux qui démarre à 50 ans, il va faire une, deux ou trois poussées par an voire plus, mais on ne va pas faire que traiter ces poussées. Il faudra bien traiter les plaques inflammatoires résiduelles, l'inflammation résiduelle, etc. Je ne peux donc répondre que très partiellement à ta question.

Pierre Cochat, Président.- Merci. J'avais oublié l'association France Psoriasis. Je suis désolé, Fatiha.

Fatiha Barka, membre de la CT.- La contribution sera courte parce que j'ai peu d'éléments. C'est donc France Psoriasis, qui est une association non agréée qui recense 22 000 adhérents. Ils indiquent qu'en ce qui concerne l'impact de la maladie, le psoriasis pustuleux généralisé met en jeu le pronostic vital chez les malades en période de poussée. Il peut survenir à tout âge.

Il se présente sous forme de poussées et ce sont les phases dites aiguës dont la fréquence est imprévisible par opposition aux phases chroniques. En phase aiguë, la poussée de la maladie se caractérise par une éruption pustuleuse largement répartie sur tout le corps, et généralement accompagnée de fièvre, de frissons, de sensations de brûlure, de maux de tête, de douleurs articulaires, de fatigue, voire de malaise général. Il y a des répercussions également sur l'état général de la personne, l'estime de soi. Les patients ont tendance à se replier sur eux-mêmes.

La maladie est aussi bien affichante qu'imprévisible et a un lourd impact sur la qualité de vie des patients. Lorsqu'ils sont en forte poussée, les actes essentiels de la vie quotidienne deviennent compliqués et nécessitent un accompagnement, comme des aidants et également les interventions extérieures.

Ils indiquent qu'à l'heure actuelle on ne sait pas guérir cette maladie, mais les traitements permettent d'en réduire les symptômes et d'améliorer la qualité de vie. Le traitement du psoriasis pustuleux est similaire à celui des autres formes de psoriasis. Il repose sur les

traitements locaux, à savoir des crèmes à base de corticoïdes, la photothérapie à base d'ultra-violets UVA et UVB, et les médicaments immunomodulateurs. Ils indiquent également qu'il est souvent nécessaire d'hospitaliser les patients.

Concernant le médicament évalué, ils ne font aucun commentaire spécifique, si ce n'est qu'ils indiquent que c'est le premier traitement pour le psoriasis pustuleux généralisé et donc qu'ils souhaitent pouvoir en bénéficier.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour, Bernard. Concernant l'accès précoce, et bien que nous n'ayons aucune comparaison avec les traitements actuels, as-tu le sentiment que ce médicament amène quelque chose par-dessus les traitements actuels des poussées ? De ce fait, serais-tu plutôt en faveur de l'accès précoce ? Voilà ma question.

Bernard Guillot.- Tu me pousses dans mes retranchements. Tu veux que je te réponde franchement.

Ce produit apporte quelque chose, donc je pense qu'il faudrait qu'il soit à disposition des malades. L'association l'a bien dit, ils souhaitent que cela arrive, et indépendamment du souhait de l'association, je pense qu'il a démontré qu'il apportait quelque chose.

Par contre, on ne sait pas du tout ce qu'il apporte globalement dans l'organisation du traitement d'un psoriasis pustuleux individuel. Je me dis que je ne vois pas pourquoi il faudrait forcer l'accès de ce médicament pour qu'il vienne encore plus précocement dans le droit commun. Il faudra qu'il soit dans le droit commun, c'est sûr, le SMR et l'ASMR ne sont pas mon problème aujourd'hui, par contre, l'accès précoce, je pense personnellement qu'il n'y a rien qui impose cela.

Si on était dans une situation clinique avec aucun médicament disponible ou des médicaments disponibles extrêmement mal tolérés, insupportables, etc., je dirais « oui, dépêchons-nous de donner cela aux malades ».

Là, dans l'état actuel des choses et compte tenu en plus de la mauvaise qualité de la démonstration de la place de ce médicament, pour ma part, je ne suis pas favorable à l'accès précoce.

Après, si la commission estime qu'il faut que l'accès précoce soit accepté, elle aura sûrement raison puisque la commission a toujours raison. Autant, je pense qu'il faut qu'il soit pris dans des conditions et avec des notes que vous jugerez bonnes, autant sur l'accès précoce, pour moi ce n'est pas du tout impératif. Nous ne sommes pas dans la situation du cancer en quatrième ligne pour lequel on n'a strictement aucun médicament et pour lequel il faut vraiment proposer aux gens quelque chose que nous n'avons pas.

Pierre Cochat, Président.- J'entends bien, mais ce n'est pas que cela, l'accès précoce. Cela va un peu au-delà et nous pourrions le prendre s'il y avait une démonstration d'efficacité là où il se positionne. Je te reformule les deux points qui me paraissent bloquants pour l'accès précoce et que tu as dits. Premièrement, le traitement de la poussée ne change finalement pas grand-chose sur l'évolution ultérieure. C'est la première question. Deuxièmement, a-t-on

un arsenal thérapeutique AMM ou hors AMM qui nous permet de nous en sortir sans qu'il y ait un besoin spécifique et sans induire de perte de chance pour les patients qui ne recevraient pas SPEVIGO ?

Bernard Guillot.- Sur le traitement de la poussée et son efficacité en monothérapie, la démonstration est faite. Sur la suite de l'évolution de cette maladie, nous n'avons aucune information, sauf l'idée que si la poussée n'est pas résolue, on peut refaire un rechallenge à J8, mais ce n'est pas une réponse à la question que tu poses. Je n'ai donc pas la réponse à cette question.

Pour ce qui est des comparateurs et malgré l'argumentaire du laboratoire dans son dossier, je pense qu'aujourd'hui on a un besoin qui est partiellement couvert, qui rend des services. Aujourd'hui, si j'ai un patient qui arrive avec une poussée de psoriasis pustuleux et qui est sous acitrétine, je vais arrêter l'acitrétine et je vais le mettre sous ciclosporine ou sous infliximab, et les choses se passeront très bien. Voilà.

Ce médicament marche vraisemblablement plus vite que ce que l'on met à disposition, mais c'est « vraisemblablement », puisqu'ils ne l'ont pas comparé. C'est ce que je reproche au laboratoire. C'est qu'ils n'ont pas fait d'étude qui permette de répondre aux vraies questions cliniques, comme d'habitude. Pour cette raison, de mon point de vue il n'y a pas de perte de chance à ne pas disposer dès demain matin du SPEVIGO pour les patients qui ont un psoriasis pustuleux. On continuera à les traiter dans le temps des négociations tarifaires avec encore une fois les cinq ou six médicaments à notre disposition.

Pierre Cochat, Président.- Je te reformule différemment ma première question. Dans l'expérience que nous avons actuellement, y a-t-il une différence entre ceux qui ont eu une prise en charge précoce et optimale de leurs poussées et ceux qui ne l'ont pas eue ? Peut-on répondre à cela ? Nous n'avons peut-être pas les données.

Bernard Guillot.- Moi, je ne peux pas y répondre. Je ne sais pas si le chef de projet a la capacité d'y répondre, il a peut-être plus fouillé les données. On peut répondre un peu indirectement en disant qu'il y a beaucoup de patients qui ont dû avoir des rechallenges ou des traitements de sauvetage, quand même. Ma réponse à ta question serait plutôt négative.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Parmi les comparateurs pertinents, je suppose qu'il n'y a pas eu d'étude comparative entre eux et qu'ils se sont testés contre placebo. Y a-t-il une stratégie thérapeutique bien définie qui permet de privilégier l'un par rapport à l'autre, par exemple la ciclosporine par rapport à l'anti-TNF, ou est-ce vraiment au cas par cas et à la discrétion du clinicien ?

Bernard Guillot.- Il n'y a aucune stratégie. La stratégie est historique, je dirais. C'est-à-dire que grosso modo, et compte tenu du mode de fonctionnement de ces molécules et pour essayer d'avoir un effet rapide, un patient qui arrive de novo avec un psoriasis pustuleux, on va le mettre sous ciclosporine ou sous acitrétine, encore une fois parce que c'est ce qui marche le plus vite.

S'agissant de la ciclosporine, on va essayer de prendre assez vite le relais par le méthotrexate parce qu'on a des problèmes de tolérance tensionnelle et rénale avec la ciclosporine. Ça, c'était quand on n'avait pas les biothérapies.

Depuis l'arrivée des biothérapies, de manière très empirique, on a utilisé par extension d'indication AMM, parce que c'était dans la famille des psoriasis des anti-TNF, notamment le REMICADE, mais pas seulement, et les anti-IL17. On s'est aperçu que finalement, cela marchait assez bien et que pour REMICADE cela marchait assez vite, donc on a substitué progressivement les traitements systémiques non-biothérapies par des biothérapies, en sachant encore une fois qu'on fait du rotationnel. Il n'y a rien qui nous permette de dire « il faut commencer par A, prendre le relais par B », etc.

Nous n'avons rien du tout. Là où le laboratoire a raison, c'est que l'utilisation de ce médicament ne repose pas sur des études de fort niveau de preuve. L'acné est un médicament qui a cinquante ans, le méthotrexate nous n'en parlons pas. La ciclosporine, je ne sais plus mais cela fait très longtemps. Les anti-TNF et les anti-IL17 ont pas été testés spécifiquement dans cette indication à cause notamment de la rareté de la maladie et du fait que leur priorité était plutôt le psoriasis vulgaire avec les grosses cohortes de patients, mais c'est un choix de développement qui appartient au laboratoire.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Encore une fois, en l'absence de comparaison, l'ordre de grandeur de l'effet est grossièrement similaire à celui de ce produit ou y aura-t-il vraiment un bénéfice ?

Bernard Guillot.- Franchement, je ne peux pas te répondre, désolé.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup pour ta présentation et de tes précisions, Bernard.

Bernard Guillot.- Avec plaisir.

(Bernard Guillot quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bien. Je propose que nous passions au vote. Je propose que nous votions le droit commun et l'accès précoce. Le Bureau, avant d'avoir entendu Bernard, était favorable à l'accès précoce et nous avons proposé un SMR important, pas d'ISP et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique. Suite aux discussions, il y aura peut-être des divergences. Je propose que nous votions d'abord le droit commun et ensuite l'accès précoce.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stephanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y a 20 voix pour un SMR important, 19 voix pour une ASMR V et 1 voix pour une ASMR IV.

Pierre Cochat, Président.- Nous allons voter l'accès précoce global et nous reviendrons selon le vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y a 19 voix contre l'accès précoce et 1 voix pour.

Pierre Cochat, Président.- Le chef de projet me fait un commentaire. Peux-tu prendre la parole ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je me demandais si nous ne pouvions pas restreindre l'indication de l'accès précoce en dernier recours, après échec des traitements actuellement disponibles.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Lors de poussées aiguës ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Avons-nous des arguments pour cela ?

Pierre Cochat, Président.- Non.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ce n'est pas possible.

Pierre Cochat, Président.- En tout cas nous ne pouvons pas le recueillir des éléments dont nous disposons. Il faut que nous refassions un tour de vote pour l'accès précoce sur les quatre critères. A priori, c'est le traitement approprié qui coince.

Michel Clanet, Vice-Président.- Les autres aussi. Il n'y a pas de changement substantiel, il a barré « substantiel ».

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais c'est « grave, rare et invalidant ». Il faut que nous revotons tout.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Pour le critère « maladie grave, rare ou invalidante », il y a 20 voix favorables. Pour le critère de traitement approprié, il y a 20 voix défavorables. Pour le critère « la spécialité est susceptible d'être innovante », il y a 7 voix pour et 13 voix contre. Pour le critère « la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée », nous avons 1 voix pour et 19 voix contre. C'est un refus de l'accès précoce.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pierre, pour le droit commun, la commission souhaite-t-elle être destinataire des résultats de l'étude dans le cadre de l'AMM conditionnelle ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, surtout dans le cadre de l'AMM conditionnelle.

Un chef de projet, pour la HAS.- Sans forcément de réévaluation à l'issue comme préconisé puisque cela ne précisera pas la place du produit dans la stratégie thérapeutique ?

Pierre Cochat, Président.- Nous verrons, mais a priori, non. Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Juste avant de manger, je voulais juste savoir une chose sur l’item 3 dans les éléments de vote. Il y a trois sous-items dans ce « présumé innovant ». Faut-il remplir les trois sous-items pour dire « oui » ?

Pierre Cochat, Président.- Oui.

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