



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 27 mars 2024

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. Audition Inscription : LITFULO 50 mg (ritlécitinib (tosilate de)) (CT-20588) - PFIZER PFE FRANCE

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à l'audition de LITFULO. On fait rentrer le laboratoire Pfizer.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour, Messieurs, Mesdames de Pfizer. Merci de vous joindre à nous. On va voir ensemble LITFULO qui va nous être présentée par notre chef de projet. Ensuite, on vous laissera la parole pour 15 minutes précises et 10 minutes tout aussi précises d'échanges avec vous.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Nous recevons en audition le laboratoire Pfizer pour la demande d'inscription de la spécialité LITFULO, le ritlécitinib 50 mg en gélule sur les listes Sécurité sociale et collectivités. LITFULO est un nouvel anti-JAK qui a obtenu une AMM centralisée le 15 septembre 2023 avec le libellé traitement de la pelade sévère chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.

Pour rappel, lors de l'examen du dossier le 14 février, vous aviez donné un avis favorable au remboursement de LITFULO dans l'indication de l'AMM avec un SMR modéré et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique chez l'adulte, excluant OLUMIANT compte tenu d'un développement concomitant et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique de l'adolescent âgé de 12 ans et plus.

Pour rappeler en substance les éléments ayant motivé l'avis de la Commission de la Transparence pour le SMR modéré et l'ASMR 5, vous aviez considéré le rapport efficacité et effets indésirables de LITFULO comme modeste compte tenu d'une quantité d'effets modestes par rapport au placebo sur le critère de jugement principal qui était le SALT ≤ 10 , évaluant la repousse des cheveux sur plus de 90 % du cuir chevelu, avec une différence de l'ordre de 11 % en faveur du ritlécitinib à la semaine 24 et dans une seule étude de phase 2b-3, avec une méthodologie discutable.

Pour son audition, le laboratoire souhaite revenir sur plusieurs points, notamment le niveau de SMR et d'ASMR, la tolérance et le calcul de la population cible. Je leur laisse la parole.

M^{me} BENAROCHE.- Merci. Merci Monsieur le Président, Messieurs les Présidents, Mesdames et Messieurs les membres de la Commission de la Transparence. Merci également, Monsieur, pour le rappel du contexte. Je suis Sandrine Benaroché, Directrice de l'accès au marché. Je suis accompagnée par Madame Audrey Moniot, responsable médicale dermatologie et Monsieur Yves Brault, directeur du département statistique Pfizer. Nous sommes également accompagnés par un expert que je laisse se présenter.

M. REGUIAI.- Bonjour à tout. Je suis le Docteur Ziad Reguiaï, dermatologue à la polyclinique Courlancy à Reims. Je m'occupe essentiellement de maladies inflammatoires en pratique courante et en recherche clinique. Dans ce cas, je suis amené à voir de manière très régulière des patients à temps de pelade sévère.

M^{me} BENAROCHE.- En ce qui concerne notre revendication, comme vous l'avez rappelé, dans le projet d'avis reçu le février 2024, la Commission de la Transparence a octroyé pour LITFULO un SMR modérée et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique de la pelade sévère chez l'adulte, excluant LITFULO qui a également une ASMR V dans la population adolescente, alors qu'il n'existe aucune alternative thérapeutique. Le laboratoire Pfizer a donc sollicité cette audition afin de revendiquer chez les adultes un ASMR important et une ASMR IV au même titre que OLUMIANT. Pour rappel, OLUMIANT et LITFULO ont eu un développement concomitant. L'avis de la Commission de la Transparence d'OLUMIANT a été publié deux semaines après Pfizer et a déposé son dossier de remplacement. OLUMIANT a obtenu un ASMR important et une ASMR IV. Dans la population adolescente, le laboratoire Pfizer sollicite également un ASMR important et une ASMR IV compte tenu de l'absence de comparateurs dans cette population.

Je laisse la parole au Docteur Reguiat et à Audrey Moniot qui vont vous donner les éléments de contexte sur la pathologie et le développement clinique de LITFULO.

M. REGUIAT.- La pelade est une maladie auto-immune hétérogène. La pelade en plaques est la forme la plus fréquente. La pelade totale, correspondant à la dépilation complète de la pilosité du cheveu, et l'alopecie universelle, correspondant à une dépilation complète de la pilosité corporelle, sont les formes les plus sévères. Ce sont des pathologies qui vont fortement impacter la qualité de vie de nos patients. C'est une pathologie qui affecte essentiellement les patients jeunes puisque plus de 80 % des patients ont moins de 40 ans, plus de 40 % des patients ont moins de 20 ans et dans les différents registres, 20 % des patients ont des formes pédiatriques.

En termes d'algorithmes de recommandations à ce jour, elles sont basées sur des médicaments utilisés hors AMM, essentiellement des corticoïdes par voie topique, intra-lésionnelle, per os, en bolus dans les formes aiguës, plus ou moins associés à des immunosuppresseurs. Le ritlécitinib et le baricitinib sont les premiers traitements systémiques approuvés pour l'utilisation chez l'adulte, et le ritlécitinib sera la seule molécule indiquée dans la population adolescente à ce jour.

M^{me} MONIOT.- La démonstration du bénéfice risque de LITFULO repose essentiellement sur trois études menées chez des patients atteints de pelade sévère, c'est-à-dire une pelade qui impacte plus de 50 % du cuir chevelu :

- l'étude ALLEGRO IIa, étude preuve de concept qui a fait la première démonstration de l'efficacité du ritlécitinib versus placebo ;
- l'étude ALLEGRO IIb/III combinant une étude pivotale et une étude de dose, sur laquelle nous allons revenir plus en détail dans quelques instants ;
- l'étude ALLEGRO LT, l'étude d'extension.

La commission s'est interrogée dans cette discussion sur le choix d'une étude pivotale unique et sur la robustesse de la démonstration qui en a découlé. Cette question a été discutée de façon très extensive avec les agences et elle repose sur des conditions strictes qui ont toutes

été remplies :

- l'efficacité significative a été démontrée dans la phase IIa ;
- le choix des critères d'évaluation était pertinent et astringent ;

C'est vrai que c'est peu commun mais chaque agence, dans ce cas, a choisi séparément ses propres critères. Il fallait que les critères reflètent l'objectif thérapeutique recherché, c'est-à-dire avoir une combinaison entre un critère objectif de repousse quasi complète des cheveux et qui reflétait également la perception que le patient avait de son évolution sous traitement. C'est respectivement le SALT ≤ 10 et le PGIC, sur lesquels reviendra le Docteur Reguiaï.

- un design et une méthodologie robustes.
- un seuil de significativité exigeant à 1 % contre les 5 % habituels.
- l'analyse des données a été encadrée par une procédure séquentielle hiérarchique qui intégrait les différentes doses testées sur les deux critères d'évaluation contrôlés, tous positifs et tous significatifs, pour garantir un contrôle strict de l'erreur de type.

C'est une étude véritablement en capacité de démontrer l'intérêt de LITFULO dans la pelade.

L'étude ALLEGRO IIB/III, c'est une étude internationale randomisée, en double aveugle versus placebo. Pour rappel, le placebo avait été choisi comme comparateur car il n'existait à l'époque aucun standard de traitement validé par une AMM dans la pelade sévère. Le baricitinib était lui-même en développement concomitant. L'étude s'est étendue sur deux périodes, toutes les deux menées en double aveugle, je le précise ici parce qu'il me semble qu'il y a une confusion sur ce point dans le projet d'avis : une première période de 24 semaines versus placebo et une deuxième période de 24 semaines supplémentaires, toujours en double aveugle, durant laquelle tous les patients étaient passés sous traitement actif. À l'issue de l'étude, les patients pouvaient intégrer l'étude d'extension.

C'est une étude pivotale qui a aussi intégré une étude de doses, plusieurs doses étaient testées : le 50 mg avec ou sans dose de charge de 200 mg pendant quatre semaines et le 30 mg avec ou sans dose de charge de 200 mg durant quatre semaines. Il y avait deux bras placebo qui étaient ensuite switchés à 24 semaines vers du 50 avec ou sans dose de charge selon le bras. Il y avait enfin un bras ritlécitinib 10 mg qui servait essentiellement à l'évaluation de la dose réponse.

L'effectif total était de 718 patients, soit plus de 130 sujets par bras de traitement actif. Cet effectif avait été spécifiquement déterminé pour permettre de disposer d'une puissance d'au moins 90 % au seuil de significativité qui avait été discuté avec les deux agences.

Un mot sur le choix final de la dose avant de passer la main au Docteur Reguiaï pour vous parler des résultats. Les quatre doses testées ont démontré leur supériorité versus placebo sur les deux critères dans la procédure séquentielle hiérarchique avec un risque alpha à 0,01.

Le choix final s'est discuté entre le 50 avec dose de charge et le 50 sans dose de charge. Le 50 avec dose de charge montrait une meilleure efficacité à la semaine 24, mais à la semaine 48, les courbes se rejoignaient. Par ailleurs, bien que les deux doses aient eu un profil de tolérance acceptable, le choix du 50 permettait quand même de réduire la survenue de certains effets indésirables de type dose dépendant classiquement observés dans cette classe, comme les nausées ou les infections des voies aériennes supérieures.

Au final, c'est pour cela que Pfizer a fait le choix du 50 et c'est pour cela que Pfizer a soumis le 50 dans l'AMM. C'est sur ce dosage qu'on a déposé ce dossier et qu'on s'appuiera dans le reste de notre présentation.

M. REGUIAI.- Les scores qui ont été utilisés sont le score SALT, le score de référence, à savoir qu'un score SALT à zéro correspond à pas de perte de cheveux et un score SALT à 100 correspond à une perte complète de cheveux. La réponse PGIC, ce sont les impressions des patients qui décrivent leur pelade comme modérément améliorée ou fortement améliorée. Cela faisait partie des critères principaux et des critères secondaires.

Les patients sont assez représentatifs de la population vue en consultation puisque plus de 40 % des patients ont une alopecie totale universelle, c'est-à-dire zéro cheveux sur le cuir chevelu. Quand on exclut ces patients, le score SALT moyen était de 87, c'est-à-dire que les patients avaient une atteinte de plus de 87 % du cuir chevelu. En termes d'ancienneté, ils ont à peu près 10 ans d'évolution, donc des patients sévères qui avaient épuisé de nombreux recours et représentatifs de la population de pelade. Ce sont des patients qui avaient bénéficié de traitements par corticostéroïdes ou immunosuppresseurs par voie orale.

En termes de résultats, à la semaine 24, 14 % des patients ont obtenu un score SALT à 10, c'est-à-dire qu'on est passé de plus de 87 % en moyenne du cuir chevelu touché à moins de 10 % du cuir chevelu touché dès le sixième mois, contre 2 % dans le bras placebo. Ce qui est intéressant, c'est qu'avec le temps, on voit une augmentation de cette efficacité, ce qui est assez classique avec cette classe thérapeutique puisqu'à la semaine 48, 31 % des patients vont obtenir cette amélioration de type 90 %, soit un score SALT ≤ 10 , et plus de 40 % avec un score SALT ≤ 20 . À deux ans, plus d'un patient sur deux atteindra ce score SALT ≤ 10 .

Dans cette étude, ce sont les données que nous avons actuellement sur cette classe thérapeutique pour le traitement de la pelade, la sévérité initiale et l'ancienneté de la maladie sont des facteurs défavorables. À la sixième semaine, un patient sur deux considère sa pelade comme améliorée et jusqu'à près de 70 % à deux ans.

Pour nous, cliniciens, cet élargissement de l'arsenal thérapeutique est très important puisqu'on parle de traitements hors AMM, des corticoïdes. C'est une pathologie de l'adulte jeune. Plus tôt on prend en charge, plus on peut bloquer et avoir de meilleures réponses thérapeutiques. La présence de cheveux est un marqueur de bonne santé. C'est souvent associé à la chimiothérapie et au cancer. Dans cette population adolescente, c'est une source de stigmatisation et d'harcèlement scolaire avec un impact majeur. Cela amène à partager des conditions du privé, c'est-à-dire à parler de ses problèmes de santé, alors qu'on n'en a pas spécialement besoin. Le fait d'avoir une molécule chez l'adolescent permettra d'agir chez cette population particulière et d'augmenter notre efficacité chez la population adulte. Plus on aura de molécules pour la pelade, plus ce sera bien pour nous et pour nos patients.

M^{me} MONIOT.- Nous demandons que la couverture de ce besoin médical chez l'adolescent puisse être reflétée dans l'évaluation de la commission.

Pour terminer sur cette partie autour de l'efficacité, la commission a mis en parallèle, dans son évaluation, les résultats de LITFULO avec ceux de l'OLUMIANT. Pour rappel, ces deux molécules étaient en co-développement. Si les études présentaient des similarités certaines, les critères d'inclusion, la sévérité, l'ancienneté de la pelade ou le comparateur, elles présentent aussi des différences, la population adolescente pour LITFULO, le critère principal d'évaluation moins astringent pour OLUMIANT, plus tardive, sans critères secondaires clés. A ce stade, nous souhaitons souligner qu'il n'existe encore aucune donnée comparative entre ces deux molécules, ni directe, ni indirecte, et qu'il n'est donc pas possible encore en l'état de comparer les résultats de manière robuste et de conclure sur une différence de niveau de preuve.

Quelques mots sur la tolérance. Nous souhaitons rappeler à la commission que l'EMA a examiné de façon approfondie le profil de tolérance de LITFULO. Cela a été fait durant cette période d'alerte autour des JAK. Elle a finalement jugé que l'avertissement et l'étiquetage de la classe des JAK suite à la procédure de l'article 20 ne s'appliquaient pas à LITFULO parce que le RCP se suffisait en lui-même.

Enfin, un dernier mot sur la population cible. Nous voulions signaler qu'il existe une référence plus récente que celle des 2 % mentionnés, qui est basée sur la population américaine et qui date de 1998. Cette référence fixe la prévalence française à 1,04 et amène à une population cible autour de 49 000 patients atteints de pelade sévère. Il serait logique que ce chiffre soit réactualisé dans la dernière rédaction de l'avis.

Je laisse la parole à Sandrine Benaroché pour la conclusion. Merci.

M^{me} BENAROCHE.- Compte tenu de ce qui vient d'être mentionné :

- le développement concomitant avec OLUMIANT évalué le 25 octobre 2023 par la Commission de la transparence avec un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique ;
- l'absence de données comparatives entre les deux molécules ne permettant pas de hiérarchiser OLUMIANT et LITFULO ;
- l'efficacité démontrée de LITFULO chez les patients atteints de pelade sévère dans un contexte de besoins médicaux élevés, notamment chez l'adolescent, adolescent qui est une indication non partagée avec OLUMIANT ;
- un profil de tolérance favorable de LITFULO.

Nous sollicitons un SMR important ainsi qu'une ASMR IV comme OLUMIANT chez l'adulte et une ASMR IV dans la population adolescente en l'absence de comparateur. Par ailleurs, le laboratoire Pfizer demande également une actualisation de la population cible afin de prendre

en compte les dernières données épidémiologiques françaises.

Merci pour votre attention, nous sommes à votre disposition pour toute question.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires dans la salle ou à la distance ? Je n'en vois pas. Cela veut dire que vous avez été parfaitement clairs dans vos propos. Je vous remercie. On va discuter entre nous, on vous souhaite une bonne journée. Merci, au revoir.

M^{me} BENAROCHE.- Merci, bonne journée.

M. le P^r COCHAT, Président.- Des commentaires ? Serge.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai oublié de poser la question, quel est le pourcentage des patients qui ont entre 12 et 18 ans ? Est-ce que c'est un pourcentage important ?

Un chef de projet, pour la HAS.- On peut reprendre leur slide. Le pourcentage de leur étude pivot était de 14 %, représentant 18 patients dans le groupe ritlécitinib 50 mg correspondant au schéma posologique validé par l'AMM.

M. le P^r COCHAT, Président.- Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Monsieur le chef de projet, dans le projet d'avis, dans la première partie, sur l'absence d'impact démontré en termes de qualité de vie, il est dit que les données étaient exploratoires. Pourquoi il est conclu qu'il y a une absence d'amélioration de la qualité de vie, alors qu'un petit peu plus bas, il est dit qu'on ne peut pas savoir ce que cela donnait en termes de qualité de vie ? Où est la réponse ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Comme cela est écrit dans l'avis, ils n'ont pas testé la qualité de vie à travers des critères de jugement hiérarchisés, donc toutes les données sont exploratoires. Du coup, on conclut à une absence d'impact démontré sur la qualité de vie.

M. le D^r TRINH-DUC.- L'expert a parlé du critère secondaire premier. Ce n'était pas la qualité de vie, mais la satisfaction du patient. C'est quoi la différence ?

Un chef de projet, pour la HAS.- La qualité de vie, ce sont des scores validés, tels que le DLQI. Cela prend en compte différentes dimensions de la qualité de vie des patients, mais ce n'est pas au niveau de la satisfaction du patient par rapport à sa pelade. C'est un BRO, mais ce n'est pas un critère de qualité de vie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Hugues.

M. le D^r BLONDON.- Finalement, leur argumentaire repose essentiellement sur la comparaison à l'OLUMIANT. Est-ce que le chef de projet peut nous rappeler très brièvement les résultats de l'OLUMIANT ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je me doutais bien qu'on allait arriver sur ce terrain-là. Du coup, j'ai repris leur slide pour ajouter quelques éléments qu'ils n'ont pas dits, notamment au niveau du critère de jugement principal. LITFULO, c'est uniquement sur une étude de phase

IIb-III qui a testé plusieurs schémas posologiques, ce qui ressemblait davantage à une étude de phase IIb qu'une étude de phase III. Pour OLUMIANT, on avait deux études de phase III que vous aviez jugées de bonne qualité méthodologique. Au niveau du critère de jugement principal, pour LITFULO, c'était le $SALT \leq 10$, pour OLUMIANT, c'était le $SALT \leq 20$. Mais ce qui n'a pas été dit, c'est qu'au niveau des critères de jugement secondaire hiérarchisé pour OLUMIANT, il y avait bien le $SALT \leq 10$. Je peux vous donner les résultats sur le $SALT \leq 10$, mais ce serait faire une comparaison sauvage. Pour OLUMIANT, au niveau du $SALT \leq 10$ avec le baracitinib 4 mg, on avait une différence versus placebo de l'ordre de 20 %.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je voulais rappeler que c'est un protocole compliqué parce que les agences ont changé les critères de jugement principaux et secondaires clés. La FDA avait choisi le seuil de 20 % comme OLUMIANT, alors que l'EMA a choisi un seuil de 10. Le critère secondaire clé pour la FDA était le $SALT \leq 10$, puis ils ont décidé qu'il n'y en avait pas, alors que pour l'EMA, c'est devenu le fameux PGIC. Ce que je trouvais compliqué dans ce dossier, c'était que toutes ces analyses ont été multipliées. D'ailleurs, c'est écrit dans le dossier que l'on ne contrôle pas le risque d'erreur globalement sur toutes les comparaisons. C'est le fait des agences, c'est une demande manifestement réglementaire qui n'est pas née du laboratoire, mais tout a été fait deux fois avec des ordres et des hiérarchies différentes pour les deux dossiers. C'est ce qui m'avait aussi interpellé. Quand on regarde les résultats dont on dispose sur les bénéfices à la semaine 24 du $SALT \leq 10$ ou ≤ 20 , on avait remarqué que l'OLUMIANT conduisait à des tailles d'effets supérieures, non seulement évalués sur un nombre d'études plus élevés, mais en plus avec des tailles d'effets qui étaient plus grandes. C'est ce qui avait en partie justifié nos conclusions.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord Sylvie, mais dans les deux cas, ce n'est pas une comparaison directe, mais versus placebo. Je trouve que LITFULO a fait l'effort d'avoir une évolution d'indication chez les adolescents. Par ailleurs, compte tenu de leur mode d'action respectif, on ne peut pas tellement s'attendre intellectuellement à une différence majeure d'efficacité. Je ne sais pas si les arguments que l'on discute entre le niveau IV et le V, pour l'un et pour l'autre, sont d'une robustesse à toute épreuve.

Un chef de projet, pour la HAS.- Au niveau de la qualité de la démonstration, d'un côté, on avait deux études de phase III qui vont dans le même sens et qui montrent le même résultat.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, c'est un argument supplémentaire.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Avec un schéma beaucoup plus simple, avec des hypothèses en nombre plus restreint. La discussion sur le choix de la dose était un peu subjective.

Un chef de projet, pour la HAS.- On ne peut pas dire que parce que c'est la même classe thérapeutique, ils ont le même effet, parce qu'on a vu dans la dermatite atopique que l'OLUMIANT avait un effet très inférieur à CIBANQO ou à RINVOQ.

M. le P^r COCHAT, Président.- Avec une comparaison directe ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, pas de comparaison directe, mais l'effet versus DUPIXENT était vraiment très faible avec OLUMIANT comparé à... D'ailleurs, la commission l'a moins bien notée que RINVOQ.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je me souviens très bien. Comme on n'a pas de comparaison directe, il faut qu'on aille au point de notre raisonnement et qu'on soit logique avec nous-mêmes.

Étienne.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je voulais dire que sans faire de comparaison directe entre les deux produits, ce n'est pas tellement l'objet du débat, c'est plutôt de comparer le niveau de preuve pour les deux dossiers. Le dossier LITFULO est clairement plus fragile que le dossier OLUMIANT. C'était la raison pour laquelle l'ASMR était moindre que celui de l'OLUMIANT. Personnellement, je n'ai pas spécialement envie de modifier notre avis.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis assez d'accord sur l'ASMR, mais je discutais plutôt le SMR, ce qui peut paraître paradoxal sur un SMR modéré. Je trouve que les arguments pour dire qu'il y a une différence entre le niveau IV et V entre LITFULO et OLUMIANT se discutent si on met un SMR modéré. Je trouve que la possibilité d'utilisation chez l'adolescent me semble très intéressante.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis aussi sensible à l'argument de la répétition du dossier parce que faire deux études de phase III, ce n'est pas la même chose que de faire une étude compliquée de *dose ranging*. D'un autre côté, je me demandais si on ne pouvait pas isoler le sous-groupe des adolescents – même s'il n'y en a que 18, ce n'est pas une maladie très fréquente, Dieu merci – et avoir une valorisation différente pour ce sous-groupe de patients.

M. le D^r LACON.- Je me posais exactement la même question pour les adolescents.

M. le P^r COCHAT, Président.- On discute de ce point-là.

M^{me} le D^r MASIA.- La qualité de la preuve est la même pour les adolescents et les adultes. Ce serait un peu bizarre de prendre l'argument, mais méthodologiquement, cela ne s'explique pas totalement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis plus favorable à le considérer comme une valorisation à titre personnel que faire un groupe particulier.

M. le D^r TRINH-DUC.- Ce n'est pas choquant de mettre un SMR modéré et une ASMR IV.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est ce que je propose.

M. le D^r TRINH-DUC.- C'est cohérent.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Cela me paraît assez logique compte tenu de la discussion parce que la quantité d'effets impacte le SMR et la différence d'efficacité, compte tenu de ce SMR modéré versus SMR important, me semble justifier de mettre le même ASMR. On peut voter là-dessus. On va voter maintien ou non-maintien, puis on reviendra là-dessus.

M. le D^r BLONDON.- Pour le calcul de la population cible, qu'en pense le chef de projet ?

Un chef de projet, pour la HAS.- On est en train de voir avec notre expert externe qu'on avait

sollicité pour voir ce qu'elle pense. Effectivement, il y a l'étude épidémiologique française, mais sur leur slide, il y a un avis d'expert sur le pourcentage de formes sévères parmi les pelades. Ils ont utilisé un pourcentage de 20 % et nous de 10 %, donc on est en train de voir avec notre expert externe son avis sur le sujet.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le Bureau proposait malgré tout de maintenir l'avis, mais j'ai réfléchi depuis et je vous ai donné mon point de vue. Maintenant, je propose qu'on vote maintien ou non-maintien, puis on reviendra là-dessus.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 22 votants. Il y a 19 voix contre, 2 voix pour le maintien et 1 abstention.

M. le P^r COCHAT, Président.- La chef de projet voulait faire un petit commentaire.

M^{me} le D^r MASIA.- Juste une question. Si vous votez SMR modéré et ASMR IV, comment est-ce qu'on justifie le niveau de SMR différent par rapport à OLUMIANT ?

Une intervenante.- C'est une phase II.

M^{me} le D^r MASIA.- Oui, mais la robustesse conduit à valoriser le niveau d'ASMR.

Un chef de projet, pour la HAS.- Parce que la qualité de la démonstration fait partie des critères de l'ASMR.

M^{me} le D^r MASIA.- Ce qui conduit tout de même à aligner le niveau d'ASMR par rapport à OLUMIANT. Ce n'est pas incohérent ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Une ASMR IV passe par rapport à la stratégie thérapeutique en excluant OLUMIANT. Oui.

Un intervenant.- Ça fait mieux que le placebo ?

M^{me} le D^r MASIA.- Oui, si c'est cohérent pour vous.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose qu'on revote SMR, ASMR et ISP, je vous rappelle.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 22 votants. Pour l'ISP, il y a 21 voix pour pas d'ISP, 1 abstention. Pour le niveau de SMR, 21 voix pour modéré, 1 abstention. Pour le niveau d'ASMR, 19 voix pour le niveau IV, 2 voix pour le niveau V et 1 abstention.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est un SMR modéré et une ASMR IV.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je souhaiterais vous demander une précision concernant le libellé de l'ASMR pour l'adulte. Est-ce que vous souhaitez mettre ASMR IV comme OLUMIANT ou ASMR IV dans la stratégie excluant OLUMIANT ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, plutôt la deuxième proposition, dans la stratégie.

M. DIATTA.- On a eu cette discussion en bureau. OLUMIANT est dans la stratégie. Je pense que « comme », c'est bien, c'est-à-dire que vous l'avez aligné en ASMR, mais excluant, c'est plus difficile.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'entends bien, je suis d'accord.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On le fait depuis longtemps. Je pense qu'il faut que nous ayons une attitude définitive par rapport à « excluant ». Tant qu'on n'a pas pris la décision, il faut vraiment.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bien que j'aie dit cela comme première option en répondant à la chef de projet, je suis sensible au fait d'arrêter d'exclure sans arrêt les médicaments qui sont dans la stratégie parce que ça a un côté arrangement. C'est très formel, ce n'est pas vraiment la réalité. Je suis assez d'accord avec ce que tu viens de dire, que ce serait dans la stratégie.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Il faudrait qu'on voie prospectivement sur un certain nombre d'expériences. On risque d'être en difficulté.

M. DIATTA.- On commence à avoir les difficultés. On constate que de plus en plus, cela s'accumule et la stratégie excluant des médicaments qui sont déjà dans la stratégie thérapeutique, c'est scientifiquement difficile à justifier.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, mais en même temps, Thierno, le « comme » n'est pas non plus...

M. DIATTA.- Le « comme », c'est au même titre, on l'aligne.

M. le P^r COCHAT, Président.- Au même titre, c'est même mieux que « comme ».

Monsieur le chef de projet.

Un chef de projet, pour le HAS.- J'avais la même question.

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela veut dire qu'elle était pertinente.

M. le D^r BLONDON.- Je peux poser une question, Pierre ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, si ce n'est pas en rapport avec le vote qu'on vient d'avoir.

M. le D^r BLONDON.- Oui, entre la stratégie et au même titre que, parce que dans la stratégie, est-ce que cela ne suppose pas qu'il y ait une comparaison ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, c'est pour cela que le « comme » devrait reposer sur une comparaison. Un vrai « comme », c'est une comparaison directe. Au même titre, je trouve qu'on joue sur les mots, mais je préfère que « comme ». Ça a un sens assez fort.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Cela veut dire qu'on va jouer sur les SMR obligatoirement. Parce qu'on considère qu'il y a quand même une moindre robustesse des données. Par conséquent, on est amené à mettre un SMR modéré. Je pense qu'il faudra qu'on joue là-

dessus à chaque fois.

M. le P^r COCHAT, Président.- Mais quelque part, c'est plus logique.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Oui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je vais vous faire une confidence. Quand j'ai commencé la CT, ces histoires « en excluant » m'ont toujours un petit peu gêné. J'aurais peut-être dû le dire plus tôt, ça m'a toujours un petit peu gêné. Il y a des cas où peut-être qu'on aura du mal à s'en passer quand même. Il ne faut pas tordre le cou définitivement à cette formulation, mais je pense qu'il faudra tout faire pour l'éviter.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On aura des difficultés sur des dossiers dans lesquels les niveaux de qualité des études sont à peu près équivalents et dans lesquels les amplitudes d'effets, sans comparaison directe, sont différentes. À ce moment-là, on verra.

M. le D^r BLONDON.- Là-dessus, j'interviens un instant. On pourrait statuer, comme le fait l'ESMO ou l'ASCO pour l'évaluation de la cancérologie, en donnant des seuils un peu grossiers, mais en disant que quand la quantité d'effets par rapport au placebo est plus de 10 %, moins de 10 %, cela peut rendre compte d'un effet plutôt modéré ou plutôt important. Cela restera très grossier selon les cas, mais peut-être qu'on peut mettre des seuils et essayer un peu implicitement ce qu'on fait. Quand le bénéfice par rapport au placebo est de l'ordre de 10 %, un petit peu plus, un petit peu moins, on a tendance à mettre modéré qu'important. Je l'ai constaté notamment en gastro-entérologie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord, mais les frontières de ces seuils vont être difficiles. Je pense qu'il faut rester prudent parce qu'il y a des pathologies où 10 %, ça comptera beaucoup, d'autres, ça comptera beaucoup moins. Cela dépendra aussi des scores utilisés. Déjà, est-ce que c'est un score ou est-ce que c'est un dosage étiologique. Je suis d'accord avec toi sur le fond mais je ne l'écrirai pas. C'est compliqué.