



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 novembre 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.

**Examen - Extension d'indication - BIMZELX 160 mg (TT Hidradénite suppurée)
(bimékizumab) - (CT-20928)**

M. Le Pr COCHAT, Président.- On passe à BIMZELX.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le professeur Guillot en situation de conflit d'intérêts.

(Bernard Guillot rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Bernard. Merci de te joindre à nous pour l'analyse de BIMZELX qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on aura la contribution de l'association Solidarité Verneuil. Après, on te passera la parole, puis à Sylvie Chevret.

Un chef de projet pour la HAS.- Aujourd'hui, vous allez examiner la demande d'inscription de BIMZELX 160 milligrammes en solution injectable sur les listes Sécurité sociale et Collectivités. Cette demande concerne l'extension d'indication obtenue en avril 2024 pour le traitement de l'hidradénite suppurée active modérée à sévère chez les adultes présentant une réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'hidradénite suppurée. La posologie recommandée par l'AMM est de 320 milligrammes toutes les deux semaines jusqu'à la semaine 16, puis toutes les quatre semaines.

Concernant les revendications du laboratoire, il demande un SMR important dans le périmètre de l'AMM, une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

Bernard reviendra plus tard sur la stratégie thérapeutique, mais concernant les comparateurs cliniquement pertinents, nous avons déjà deux spécialités de biothérapie qui ont déjà été évaluées par la CT et qui disposent d'une AMM dans le périmètre d'évaluation de BIMZELX. Il s'agit d'HUMIRA, l'anti-TNF et COSENTYX, l'anti-interleukine.

Pour rappel, les précédentes évaluations faites par la Commission de la transparence pour ces deux spécialités sont les suivantes : HUMIRA en 2016 lors de sa première demande d'inscription avait obtenu un SMRI. Il a été réévalué en 2021 avec un SMR faible et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique. L'an dernier, vous avez vu COSENTYX en octobre 2023 qui a obtenu un SMR faible et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique.

Concernant les données disponibles pour BIMZELX, nous disposons de deux études de phase III de protocoles identiques et d'une méta-analyse en réseau ayant comparé le BIMZELX à HUMIRA et à COSENTYX. Sylvie vous en parlera dans son rapport.

Les études de phase III disponibles étaient de protocoles identiques : randomisées en double aveugle, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du bimekizumab, administré selon deux schémas posologiques (toutes les deux semaines ou toutes les quatre semaines), par rapport au placebo sur la réponse HiSCR50 après 16 semaines de traitement.

La population étudiée était composée de patients adultes atteints de la maladie de Verneuil depuis au moins six mois au stade modéré à sévère et en échec de l'antibiothérapie.

Le critère de jugement principal était la réponse HiSCR50 à la semaine 16, un outil clinique validé dans la maladie de Verneuil qui mesure la réponse au traitement en évaluant la réduction d'au moins 50 % de la somme des abcès et des nodules inflammatoires par rapport à l'inclusion.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés comprenaient notamment la réponse HiSCR75, un critère contraignant puisque cela veut dire une réduction d'au moins 75 %. Il y avait également l'évaluation des poussées durant les 16 semaines de traitement, uniquement dans l'étude BE HEARD II. Il y avait un critère relatif à la qualité de vie évaluée via le score DLQI Total, et deux autres critères évaluant la douleur cutanée, symptôme important de la maladie.

Concernant les résultats : dans l'étude BE HEARD I, le bimekizumab a été supérieur au placebo sur le critère de jugement principal uniquement avec le schéma posologique toutes les deux semaines, avec une différence de l'ordre de 19 %. Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés, le bimekizumab à la posologie toutes les deux semaines a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur trois des quatre critères : la réponse HiSCR75, la qualité de vie et le score de douleur cutanée.

Dans l'étude BE HEARD II, le bimekizumab a été supérieur au placebo sur le critère de jugement principal pour les deux schémas posologiques, cette fois, avec des différences allant de 20 % à 22 % environ. Sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés, le bimekizumab pour les deux schémas posologiques a été supérieur au placebo uniquement pour le premier critère, à savoir la réponse HiSCR75 à la semaine 16.

Concernant la tolérance, les données à la semaine 16 ont montré un profil de tolérance dans la maladie de Verneuil comparable à celui connu dans les autres indications et à celui du placebo. Les données à plus long terme, à la semaine 48, elles ont montré un profil de tolérance similaire entre les deux schémas posologiques.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au professeur Bernard Guillot et à Sylvie. Nous avons également une contribution de l'association Solidarité Verneuil.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Je ne sais pas qui présente l'association.

M^{me} BARKA, membre de la CT.- Bonjour à tous. Je vais présenter la contribution de l'association Solidarité Verneuil qui accompagne les personnes atteintes de la maladie de Verneuil. C'est une association agréée au niveau régional qui recense plus de 1 800 adhérents.

Concernant le fardeau de la maladie, l'association évoque les lésions caractéristiques de la maladie de Verneuil, souvent douloureuses et qui peuvent être aggravées par les mouvements, la friction et la pression. Ces douleurs peuvent être constantes et perturber les activités quotidiennes. Ces lésions physiques et esthétiques ont un impact significatif sur la santé mentale

des patients. La maladie génère l'isolement social, des difficultés dans la gestion du traitement et l'absentéisme professionnel.

Concernant les thérapies disponibles, en raison de la complexité et de la nature chronique de la maladie, ces dernières peuvent être considérées comme inadéquates chez certains patients. Certes, ces traitements limitent les poussées. Toutefois, la prise antibiotique au long terme peut avoir des effets secondaires indésirables, tels que des problèmes gastro-intestinaux, des infections et des résistances bactériennes. Il peut y avoir également un retour des symptômes après l'arrêt du traitement.

L'association ajoute qu'aucun traitement ne guérit la maladie, aucun ne prévient à 100 % la survenue des poussées et, malgré la prévention des poussées, aucun n'améliore le niveau de handicap.

Concernant le médicament évalué, les principales améliorations attendues par rapport au traitement actuel sont que le BIMZELX est un traitement par stylo injectable qui facilite sa prise au quotidien. Il évite les hospitalisations à répétition.

L'association est donc favorable à la combinaison de différentes thérapies pour gérer efficacement les symptômes de la maladie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Bernard, c'est à toi.

M. GUILLOT.- La maladie de Verneuil est relativement mal connue. Comme toujours, quand des traitements arrivent, elle devient un peu plus connue. La littérature augmente sur le sujet.

C'est une pathologie qui est constituée de nodules et d'abcès des grands plis, essentiellement, axillaires, inguinaux et plis sous-mammaires. Cela peut s'étendre sur la peau en dehors des zones des plis et c'est en général un signe de gravité. Cette maladie évolue par poussées inflammatoires successives, mais entre les poussées, il persiste soit des fistules, soit des nodules correspondant à des glandes sudorales et/ou sébacées inflammatoires.

Cela a un très gros retentissement sur la qualité de vie. D'abord, comme cela a été dit par l'association de patients, cela fait mal, cela gêne dans les mouvements. Cela gêne aussi au niveau de la vie sociale parce que les fissurations, les suppurations ont une odeur extrêmement désagréable, ce sont des gens qui sont donc extrêmement gênés par cela.

C'est très souvent associé à un syndrome dysmétabolique, à une obésité, à un tabagisme également. C'est aggravé par le port de vêtements trop serrés, c'est assez simple à corriger. Le tabagisme c'est plus compliqué ; l'obésité, vous le savez également, c'est plus compliqué. Quelques cas ont été décrits de dégénérescence des nodules ou des fistules en carcinome épidermoïde cutané, mais cela reste tout de même relativement rare.

Aujourd'hui, on a une stratégie thérapeutique qui a été relativement bien définie par des recommandations françaises qui sont assez proches des recommandations dans les autres pays. On y reviendra sur un algorithme dans la diapo suivante, si vous voulez bien.

Les comparateurs cliniquement pertinents, en seconde ligne de traitement, ce sont les deux autres biothérapies qui ont eu aujourd'hui l'AMM et le remboursement. L'HUMIRA qui a eu l'AMM, en 2015, je le souligne parce que ce sera important dans le choix des comparateurs, et le secukinumab, le COSENTYX qui a eu l'AMM en 2023. Le comparateur en première ligne, si l'on veut positionner ce médicament en première ligne, ce serait l'antibiothérapie, tel que je vais définir dans quelques secondes.

Le besoin médical est très mal couvert. Ça a très bien été dit par l'association de patients, là encore. C'est-à-dire qu'il y a des traitements suspensifs, plus ou moins efficaces, mais il n'y a jamais de réponse thérapeutique complète. La seule réponse thérapeutique complète est obtenue avec une chirurgie, mais qui est une chirurgie extrêmement lourde parce qu'il faut faire une résection de tout le tissu cutané et sous-cutané de la zone atteinte, avec des couvertures souvent par grand lambeau ou par greffe. C'est dans des zones de pli, ça va demander des semaines et des semaines de soins, de pansements, etc. c'est extrêmement morbide comme chirurgie. Néanmoins, c'est la seule qui permet, en retirant les annexes cutanées dystrophiques, de régler le problème, mais beaucoup de patients refusent cette chirurgie.

Les anti-TNF, on n'a pas tellement de recul à long terme et les effets, vous l'avez vu dans le rapport que vous a fait le chef de projet, sont relativement limités, avec en plus un critère du jugement principal qui est relativement modeste.

Concernant la stratégie thérapeutique elle-même, dans les stades relativement limités, le stade I de Hurley, c'est essentiellement le traitement de la poussée infectieuse inflammatoire, par une antibiothérapie de courte durée. Si on veut, dans ces stades précoces, avoir un effet préventif, ce sont soit les cyclines au long cours d'oxilodémiciline 0.55.52 audio 3, soit le Bactrim au long cours. En deuxième intention, c'est là qu'on peut positionner éventuellement soit les rétinoïdes, soit les biothérapies, que ce soit anti-TNF, adalimumab, soit anti-IL-17, COSENTYX ou BIMZELX. La chirurgie est vraiment le dernier recours à cause de sa lourdeur.

La population qui est dans les essais est conforme à la population qu'on s'attend à traiter par cette thérapie. Le choix des comparateurs, je dois dire que le placebo aujourd'hui est inadmissible, ce n'est absolument pas acceptable. L'HUMIRA a l'AMM depuis 2015. Le laboratoire argumente sur le fait qu'en France, le produit n'était pas remboursé au moment où ils ont commencé leurs essais, puisque c'était en février et mars 2020, selon les deux études. Néanmoins, dans les autres pays, il était pris en charge. Le non-remboursement en France n'est à mon avis pas un élément qui doit faire réfuter l'HUMIRA comme comparateur. Ça aurait été beaucoup plus intéressant de savoir ce qui se passait par rapport à l'HUMIRA que de savoir ce qui se passait par rapport à un placebo.

Le critère du jugement principal, c'est un score HiSCR qui est aujourd'hui validé par l'EMA et par la FDA. On l'avait beaucoup critiqué lors du premier passage de l'HUMIRA en commission. Maintenant, il faut l'accepter. Par contre, ils prennent le HiSCR50, pour 50 % de réduction des lésions, il est évidemment très peu stringent. Ça veut dire que, globalement, en moyenne, les patients s'améliorent de 50 %, il reste encore 50 % des lésions.

Les critères secondaires dans les études sont hiérarchisés, cela a été précisé par l'interlocuteur précédent. La quantité d'effets est modeste, puisqu'on a finalement autour d'un patient sur deux qui s'améliore de 50 %, mais avec un effet placebo qui n'est pas négligeable, puisqu'il est de 28 à 32 %, selon les études. C'est un effet qui, pour le moins, est modeste et qui est assez comparable à ce qu'on a vu avec les autres biothérapies.

La tolérance, c'est un anti-L17, on n'a pas de nouveaux signaux de mal-tolérance, c'est l'aspect classique avec les risques infectieux notamment, mais on n'a pas de difficulté particulière qui serait liée à la pathologie elle-même ou à l'association pathologie-médicament.

L'apport thérapeutique du médicament montre une amélioration modeste des symptômes à court terme, on n'a pas vraiment de notion à très long terme, mais on peut penser que de toute façon, il va rester des lésions. L'impact sur l'organisation des soins par rapport à ce qu'on a aujourd'hui, que ce soit des antibiothérapies au long cours, que ce soit des biothérapies injectables de manière séquentielle, on n'a pas de modification de la prise en charge. L'impact sur la qualité de vie, il y a une des études qui note un impact positif, dont acte.

La place du médicament dans la stratégie thérapeutique reste un médicament de seconde ligne. Après l'échec d'un traitement antibiotique prolongé bien conduit, de type préventif.

La population cible, le laboratoire estime entre 1 800 et 2 200 malades, je n'ai pas d'argument pour critiquer ces chiffres. Je ne sais pas si les chefs de projet ont une information qui permettrait de modifier cela. C'est ce que l'on retrouve dans le cadre des autres dossiers.

La grosse critique de ces deux essais pivots, c'est le fait qu'ils sont comparés au placebo, on ne sait pas comment on va situer le BIMZELX par rapport aux autres biothérapies ou par rapport à l'anti-biothérapie pourquoi pas. Malheureusement, les essais sont toujours les mêmes avec ces biothérapies, c'est biothérapies versus placebo. Je ne vois aucun élément pour privilégier cette molécule par rapport aux deux autres qui ont déjà été évaluées. Cela veut dire aligner, de mon point de vue, l'apport du BIMZELX par rapport à ce que vous aviez décidé pour l'HUMIRA et pour le COSENTYX.

Je suis à votre disposition pour répondre à vos questions, si vous le souhaitez.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci, Bernard. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Cette fois-ci, c'est sur la méta-analyse en réseau. Comme vient de le dire Bernard, le laboratoire a réalisé deux essais contre placebo, la façon de se comparer aux deux autres traitements, aux comparateurs pertinents que sont HUMIRA et COSENTYX, cela a été de réaliser des comparaisons indirectes. Ils en ont fait de deux types : une méta-analyse en réseau sur les critères mesurés à S16 ; et sur ceux mesurés plus tardivement à S48 ou S52, ils ont réalisé des MAIC non ancrées, en raison du fait que les protocoles comparés n'avaient qu'une phase versus placebo de chaque essai, limitée aux 16 premières semaines, puisqu'après cette période, les patients des bras placebo recevaient le traitement actif. On se

retrouve dans une situation d'absence de comparateur commun, c'est pour cela qu'ils ont fait des MAIC.

Il est intéressant d'examiner ces deux méthodes ensemble. Autant la méta-analyse en réseau suppose que les populations sont échangeables, c'est-à-dire que n'importe quel patient aurait pu être inclus dans n'importe quel essai. La MAIC est plus exigeante, car elle vérifie l'échangeabilité des groupes ayant reçu le traitement expérimental, afin de s'assurer de leur équilibre sur les facteurs pronostiques.

On constate que certains facteurs pronostiques sont supposés être identiques dans la méta-analyse en réseau. Nous allons voir que ce n'est pas tout à fait le cas et que certains sont différents.

De plus, la méta-analyse en réseau évalue de nombreux critères, ce qui génère autant de réseaux et de résultats sur des populations comparées différentes, le nombre d'essais mesurant tous ces critères n'étant pas le même. On retrouve les variations du score HiSCR, avec des augmentations variant de 50 à 100 %, ainsi que d'autres scores, notamment un score de qualité de vie cutanée sur lequel Bernard pourrait peut-être nous en dire plus.

Ce qui m'a frappée aussi c'est l'hétérogénéité des populations puisque deux populations sont présentées, avec deux analyses. Je vous ai représenté le réseau sur le score HiSCR50. Il y a une population principalement naïve de traitements biologiques antérieurs et une population ayant déjà reçu des traitements biologiques, avec moins d'informations et moins d'essais. A chaque fois ce sont des essais centrés sur le placebo. J'ai encadré le BIMZELX qui est de part et d'autre du placebo. Les autres essais sont comparés au placebo.

Ce qu'on voit sur les MAIC, et c'est pour cela que je pense qu'on peut ne pas la regarder plus en détail, c'est qu'il y a un biais résiduel qui réside dans le fait que tout ce qui est en rouge, c'est le fait que ces facteurs qui étaient considérés comme pronostiques n'ont pas été mesurés dans l'étude, donc ils ne sont pas pris en compte dans la MAIC. On voit qu'il y en a tout de même beaucoup, notamment la présence de nodules inflammatoires, le nombre d'abcès, etc., et le fameux DLQI, pour lequel le laboratoire ne l'a pas mis, sinon il n'arrivait pas à équilibrer les groupes. Là, je voudrais aussi avoir l'avis de Bernard sur le fait que ce score est pronostique dans la mesure de l'évaluation des autres scores de diffusion des lésions ?

Concernant le respect des hypothèses, on suppose que les études ont été sélectionnées sans biais, qu'elles sont de bonne qualité. On a des éléments dans le dossier qui nous permettent de dire que c'est bon. La principale limite concerne l'homogénéité des populations incluses et des critères de mesure. Certains ont utilisé des mesures à trois mois plutôt qu'à quatre mois, ce qui pourrait expliquer des différences dans les définitions de certains *outcomes*. Et sur les populations, on voit que, notamment le fait d'avoir été exposé au traitement biologique antérieur, dans les populations incluses, cela varie de 0 % pour l'essai qui a testé l'adalimumab à plutôt 20 % pour les deux autres.

Enfin, si on suppose que ce n'est pas très gênant, ces différences, notamment entre BIMZELX et secukinumab, des bénéfices qui sont mis en évidence de BIMZELX sur certains des critères, versus uniquement le secukinumab. C'est essentiellement sur les variations du score HiSCR et moins souvent retrouvé sur les changements plutôt cliniques du nombre d'abcès, de nodules et bien sûr, de ce fameux score DLQI.

Enfin, ce qui m'a frappée entre ces études, c'est la réponse dans le bras placebo. Je voulais aussi avoir une discussion avec l'expert là-dessus. On voit que selon les essais qui sont en abscisse, la réponse du bras placebo selon la variation 50, 75, 90 et 100 n'est pas tout à fait la même entre les essais, et elle est importante aussi. C'est pour moi un reflet du fait que les populations étaient différentes en termes d'évolution, puisque l'amélioration du score varie quand même de façon importante entre les études, surtout sur les variations de plus en plus importantes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci à vous deux. Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Bernard, concernant le critère à 50 %, nous avons convenu qu'il n'était peut-être pas le plus pertinent à retenir. Cependant, un critère secondaire à 75 % reste significatif. Sait-on s'il y a des patients qui sont complètement guéris, ou pas ?

M. GUILLOT.- À ma connaissance, il n'y a pas de guérison complète. Pour une raison simple : la pathologie est liée à une dystrophie des annexes cutanées sudorales et/ou sébacées, ce n'est pas très bien identifié. Il y a une dystrophie. On voit mal comment un traitement et une biothérapie pourraient mettre à plat complètement une dystrophie. C'est pour cela que le seul traitement vraiment curatif, c'est la chirurgie.

Cela reste positif dans l'étude pour le HiSCR75, c'est une bonne chose, mais il y a tout de même des taux de réponse qui sont relativement limités.

J'en profite au passage pour répondre à une des questions de Sylvie sur le fait que l'effet placebo était important. Oui, parce qu'encore une fois, c'est une maladie qui évolue par poussées successives. Il peut y avoir une régression partielle spontanée, c'est ce que l'on observait dans les biothérapies et dans cette maladie, pendant lesquelles un certain nombre d'abcès se met spontanément à plat. Mais comme tu l'as bien décrit, plus tu vas rendre stringent le niveau de HiSCR, plus l'effet placebo va être faible. Il est relativement important à 50 %, c'est modeste comme objectif. Il est un peu moins important à 75 %, mais il n'y en a pas du tout à 100 %. C'est finalement relativement cohérent avec l'évolution naturelle de la maladie.

Je ne sais pas si j'ai répondu à vos questions respectives, Albert et Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Dis-nous ce que tu penses du critère de qualité de vie dermatologique, qui n'est pas modifié par le traitement.

M. GUILLOT.- Le DLQI est un questionnaire qui comporte une vingtaine de questions. C'est un questionnaire relativement ancien qui a été tout à fait validé en français sur différents modèles de pathologie cutanée. Pour nous, en dermato, c'est le standard de la grille de lecture de la qualité

de vie des patients atteints d'une dermatose. On peut le modifier et le compléter en fonction de certaines pathologies, si on le souhaite, mais le DLQI reste le standard d'évaluation de la qualité de vie altérée par une maladie cutanée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Serge.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Bonjour Bernard. J'ai peut-être mal lu, mais il me semblait qu'il y avait quatre bras avec un mélange d'abord toutes les deux semaines puis toutes les quatre semaines. Je voulais savoir si j'avais bien lu.

Ma deuxième question est : il me semblait que le différentiel des effets entre toutes les deux semaines et toutes les quatre semaines n'était finalement pas très important. D'un côté, c'était non significatif, de l'autre côté, c'était significatif, mais peut-être le différentiel était juste lié à quelques patients qui font pencher une balance des faits faibles.

M. GUILLOT.- Oui, il y a déjà quatre bras. Il y avait toutes les quatre semaines, toutes les deux semaines, puis toutes les deux semaines suivies de toutes les quatre semaines, et le bras placebo. Effectivement, il ne faut pas trop de malades pour faire basculer du significatif au non significatif, mais au contraire, ça sort nettement mieux en deux semaines qu'en quatre semaines. Le chef de projet a peut-être des commentaires à faire là-dessus ?

Un chef de projet pour la HAS.- Ce que je peux éventuellement rajouter par rapport à la présentation des résultats qui a été faite tout à l'heure, c'est que les résultats ne sont pas homogènes pour les deux études et pour les deux schémas posologiques.

Je voulais aussi rebondir sur les résultats concernant le critère de jugement principal, évoqué par Sylvie. On a vu qu'on avait des différences de l'ordre de 17 à 22 % selon le schéma posologique et selon les études, alors que les hypothèses statistiques de départ prévoyaient plutôt des différences de l'ordre de 25 à 35 %.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- J'ai une question pour le SEM. Je partage les regrets de voir deux études versus placebo ne respectant pas l'équité et l'éthique pour les patients participants, avec des critères de jugement non pertinents. On aurait pu être beaucoup plus stringents sur le taux de réponse. Le futur règlement européen, avec les contacts avec les industriels, va-t-il nous protéger, surtout protéger les patients de ce type de *design* ?

M. GUILLOT.- Je n'ai pas compris ta question.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Le problème pour participer à cette étude, c'est que la moitié des patients ne reçoivent pas de traitement, ce qui pose problème. Deux fois, puisqu'on a deux essais. Il y a une discussion actuellement sur l'évolution de la réglementation en Europe. Il y avait une réunion mardi qui était la dernière réunion de restitution. Je sais qu'il y a des contacts préalables dans la future réglementation qui doit être prise entre les industriels et l'Europe pour geler les plans de développement et qu'ils soient congruents avec la question clinique posée. Je

voulais savoir si le SEM ou d'autres collègues dans la salle savaient si l'Europe va se positionner très fortement pour éviter les essais dont l'éthique est extrêmement discutable.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- On aura une étape PICO, donc il est sûr qu'on aura l'opportunité de demander quelle est la bonne question de recherche, via la bonne liste de comparateurs. Effectivement, quand ils existent, on ne donnera jamais un bras placebo comme une attente. Mais cela n'engage pas le laboratoire à nous fournir ces données. Cela nous permettra d'appuyer de manière européenne plus fortement sur nos attentes, mais cela ne changera pas ce que le laboratoire sera censé déposer.

D'ailleurs, l'étape PICO est faite au moment du dépôt du dossier d'AMM. En réalité, quand l'étude pivot est déjà faite, ce sera les JCA, les rapports de validation clinique commune. Il y aura un autre type de rencontre, ce sera les JSC, des espèces de rencontres précoces qui, là, peuvent être l'opportunité de donner nos attentes, mais il n'y a rien qui sera contraignant pour l'industriel. Son dossier ne sera pas non recevable s'il ne dépose pas les bonnes études que l'on a demandées. On peut être optimiste, mais pragmatique aussi.

M. GUILLOT.- Je n'ai pas d'autres réponses à apporter que ce que vous venez de dire. Je savais qu'effectivement, il y a une modification des rencontres précoces qui va peut-être permettre d'améliorer un peu la situation. Je sais qu'en matière de pathologie cutanée, l'EMA est trop bienveillante par rapport à l'acceptation du protocole versus placebo quand il y a des comparateurs actifs existants. J'espère que cela va évoluer dans le bon sens, mais je n'en sais rien. C'est vrai que c'est un vrai problème.

Remplacer, comme c'était fait ici, l'essai contre comparateur actif par des méta-analyses, les méthodologistes ont des tas de tours dans leur sac pour démontrer ce qu'ils veulent démontrer. On voit bien à chaque fois la fragilité de la démonstration. Très franchement, tu as raison, sur le plan éthique, ce sont des gens qui souffrent, qui sont très invalidés. Leur donner un placebo alors que des produits existent, ont une AMM depuis 2015, sont en plus, même s'ils n'ont pas été remboursés, utilisés comme on le fait souvent dans des établissements de santé. De toute façon, ce n'est pas un essai franco-français. Vraiment, cela ne tient pas la route. Cela fait partie des arguments qui justifient la pénalisation de ces dossiers.

Dans le psoriasis, on en est un peu sorti. Si tu me permets, Président, de digresser un peu. Maintenant, en général, on a des essais avec un bras comparateur actif et éventuellement un bras placebo, avec en plus une répartition des malades qui minimise au maximum les patients dans le bras placebo. C'est bien. La difficulté de vivre avec une maladie de Verneuil et avec un psoriasis, c'est assez différent. Il y a des photos dans le dossier qui vous a été transmis, vous voyez que c'est une maladie extrêmement invalidante. Ce sont des gens qui ont eu une vie professionnelle complètement gâchée. Ce sont des gens qui n'ont plus de vie sexuelle parce que les lésions sentent extrêmement mauvais, etc. Ça coule, ça suinte, etc. Franchement, imposer des placebos à ces gens, ce n'est pas raisonnable.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci à vous deux. Clara.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Je reviens sur le choix du *design* parce que j'ai regardé rapidement les différents pays inclus : l'Australie, le Japon, le Canada. Ce sont des pays pour lesquels l'adalimumab avait accès au remboursement. Cela rend encore moins acceptable le fait d'avoir choisi versus placebo. Après, ils jouent sur le fait que le bras placebo était, au bout de 16 semaines, randomisé dans le bras intervention. Finalement, les patients n'étaient sous placebo « que » pendant 16 semaines. Après, ils passaient tous sous traitement.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est une maladie hyper impressionnante. Je vais dans le sens du Professeur Bernard Guillot. Je ne suis pas spécialiste de la question. Je l'ai vu trois ou quatre fois, mais un essai sans traitement, je ne comprends pas.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Je n'accepte pas la situation. Je dis juste qu'ils peuvent jouer sur le fait que les patients du groupe placebo finissaient par avoir accès à un traitement.

Après, je m'interroge plus sur le critère de jugement. On a parlé du manque de pertinence, mais c'est surtout le choix d'évaluer à 16 semaines. Pourquoi à 16 ? Alors que c'est une maladie qui, globalement, est plutôt chronique. Finalement, quand on va regarder l'efficacité à la semaine 48, je ne vois pas de différence de taille d'effet entre les patients qui ont reçu toutes les deux semaines ou toutes les quatre semaines. C'est 78 versus 77 dans un des deux essais, et c'est 78 versus 82 dans l'autre essai. Le choix des 16 semaines aussi me pose question : pourquoi 16 et pas directement 48 ?

M. GUILLOT.- 16 semaines, ça fait quatre mois. C'est vrai qu'en dermato, on a très souvent ce délai de 16 semaines, 12, 16, 18 semaines. Cela doit limiter éventuellement les perdus de vue. Je suis d'accord avec vous sur la maladie chronique, 16 semaines, c'est *peanuts*. Néanmoins, cela permet de savoir si on a au moins un effet *starter* et si on a un effet initial. Après, l'effet moyen terme, à 48 semaines, devrait être dans les critères hiérarchisés assez haut placés. Il devrait y avoir dans les critères secondaires hiérarchisés le HiSCR75, voire 90 et la réponse à un an. C'est cela qui compte, plus la qualité de vie, bien sûr. Mais oui, je partage votre perplexité sur cette date de 16 semaines, qui est une date un peu standard. Je pense que chaque spécialité a un peu ces espèces de boîtes à outils toutes faites, dans lesquelles on a les comparateurs, les durées d'évaluation, etc. Je n'ai pas d'autres réponses factuelles à vous proposer.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- C'est généralement assez étonnant. En général, quand on suit les patients sur du long terme, le critère de jugement est à long terme. À la rigueur, on peut avoir des critères de sécurité qui dépassent la période d'observation. Mais sur l'efficacité, on s'attend à ce que si les patients sont suivis 48 semaines, on va regarder l'efficacité à 48 semaines.

Le dernier point est aussi assez étonnant. Normalement, c'est plutôt en phase II ou en phase exploratoire que l'on va tester des schémas d'administration, rarement dans un essai confirmatoire. Je ne sais pas si en dermatologie c'est une habitude, mais c'est vrai que c'est tout de même assez inhabituel d'avoir un essai avec plusieurs schémas posologiques pour un essai confirmatoire.

M. GUILLOT.- Je suis d'accord. Non, ce n'est pas habituel en dermato, je vous rassure.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Michel.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Bernard, pour l'ensemble de tes réponses. Une question simple : y a-t-il une différence entre les deux anti-IL17 sur le plan clinique et pratique ?

M. GUILLOT.- Sur le plan pratique et clinique, non, il n'y a pas vraiment de différence. Il y a une petite différence sur l'affinité aux différents récepteurs d'IL17, A et F, etc. Mais c'est relativement modeste. On est dans des produits très voisins.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il n'y a pas d'autres questions, pas d'autres commentaires. Merci beaucoup pour ta présentation et pour tes réponses à nos questions. Bonne journée, à la prochaine.

(Bernard Guillot quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Le bureau proposait d'aligner, mais c'est vrai que je suis sensible aux arguments soulevés notamment par Jean-Christophe. La question du placebo, à ce stade de l'évaluation, temporellement par rapport aux autres produits, me gêne, c'est sûr. J'aimerais rester équitable par rapport aux industriels. Je suis sensible aussi à ce qu'a dit Clara sur le fait qu'ils se retrouvaient tous sous traitement, mais la période passée sans traitement est discutable, alors qu'une autre alternative était possible. C'est clair.

François.

M. Le Dr LACOIN, membre de la CT.- Je suis surpris par le fait de vouloir être équitable avec les autres industriels pour des essais qui ne se sont pas déroulés à la même époque, pas dans le même contexte, et pas avec les mêmes références.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est la temporalité qui les pénalise.

M. Le Dr LACOIN, membre de la CT.- La temporalité, on ne peut pas le nier. C'est fait en même temps, OK, il faut être équitable. Mais là, ce n'est pas un problème d'être équitable. On a un essai qui montre peu d'effets, très peu d'effets, sur un critère qui est peu stringent, avec un protocole où il y a le mauvais comparateur et une date d'évaluation qui n'est pas bonne. Franchement, je ne suis pas pour être équitable dans ce contexte.

M. Le Pr COCHAT, Président.- François, j'ai temporisé avec la notion de temporalité. C'est un raisonnement qu'on pouvait tenir au moment de l'évaluation des deux précédents, qui est beaucoup moins justifié actuellement. Je suis d'accord.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Vous avez, sauf erreur, déjà vu BIMZELX dans une autre indication. Vous lui aviez octroyé un SMRI pour la même raison, puisqu'il y avait eu un essai versus placebo. Le laboratoire était venu en audition et vous aviez modifié en SMR faible.

M. Le Pr BONNET, membre de la CT.- Juste pour me faire l'avocat du diable, je dirais que les comparateurs n'ont pas des effets spectaculaires. Ils ont des effets qui ont été jugés médiocres, voire insuffisants en première lecture.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais c'est un autre angle d'attaque, c'est différent.

M. Le Pr BONNET, membre de la CT.- Je suis d'accord, mais ce produit est aussi inefficace ou peu efficace que les autres.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est une spéculation, on ne peut pas le dire, parce qu'on ne sait pas.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- En plus, on a déjà un anti-IL17 qu'on a pris. Il n'apporte même pas à notre famille de médicaments.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Jean-Christophe, tu veux intervenir ?

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je disais qu'effectivement, le plan de développement qui est assuré permet d'une part de ne pas pouvoir comparer les effets des traitements de l'un versus l'autre, et de construire de manière raisonnée une stratégie thérapeutique sur les lignes des patients. Ce qui est, au-delà de l'éthique, extrêmement dommageable.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On pourrait se dire que c'est versus placebo, donc on l'évalue dans la strate, mais méthodologiquement, on ne peut pas. Dans le sens où d'autres produits existaient, cela paraît difficile d'accepter cette approche. Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je voulais juste dire que la maladie de Verneuil, que nous gastro-entérologues connaissons un peu parce que les patients atteints de maladies inflammatoires du tube digestif en ont souvent, est une maladie assez épouvantable et invalidante, comme l'a dit Bernard. On voit là, un médicament qui a fait la preuve d'une efficacité intrinsèque modeste. Je suis tout à fait d'accord qu'il aurait dû se comparer aux autres molécules, mais cela n'a pas été le cas. Il a tout de même fait la preuve d'une activité intrinsèque par rapport au placebo. Comme toujours dans ces maladies, quelle que soit la molécule qu'on utilise, on a un taux de réponse qui est faible, qui n'est pas le même selon les molécules, ce qui veut dire qu'un patient qui n'est pas répondeur à l'une peut être répondeur à l'autre. C'est toujours utile dans ces pathologies désespérantes d'avoir plusieurs cordes à son arc qui ont fait preuve d'une activité pour les patients. Je serais plutôt partisan, malgré toutes les limites du dossier, qu'on prenne ce médicament.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, c'est understandable. Le chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Je voulais juste préciser que pour COSENTYX, que vous aviez vu l'an dernier, c'étaient exactement les mêmes problématiques qu'on avait au niveau du plan de développement des comparaisons versus placebo. Il y avait eu les mêmes remarques et critiques, disant que le placebo n'était pas acceptable dans le design de ces études. Pour autant, vous aviez donné un SMR faible et une ASMR V comme HUMIRA.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On avait donné cette évaluation en fin de séance ou après audition ?

Un chef de projet pour la HAS.- En fin de séance.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Mais c'est un médicament qui est d'une autre famille thérapeutique, qui est dans un anti-IL17, alors que l'autre est dans un anti-TNF. Là, on a exactement la même famille.

Un chef de projet pour la HAS.- Je comparais à COSENTYX, que vous aviez évalué l'an dernier, qui est un anti-interleukine.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est important ce que vient de dire le chef de projet. On a déjà peut-être fait une erreur avec COSENTYX.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il n'est jamais trop tard pour bien faire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est ce que j'allais dire : si on suit ce raisonnement pour BIMZELX, il faut qu'on revoie COSENTYX.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Pas obligatoirement, parce que COSENTYX est une autre famille de médicaments, c'est ce que j'ai dit. Alors que là, on est dans la même famille, donc on a déjà un premier médicament. On peut avoir un argument en disant, comme je l'entendais de Hugues Blondon, que l'on change de molécules parce qu'on change de famille de médicaments, mais là, on ne change même pas de famille de médicaments. On est *1.28.27 audio 3.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Qu'en pense le chef de projet ?

Un chef de projet pour la HAS.- C'est délicat, un an après, avec les mêmes problématiques, de ne pas donner la même chose. Je réfléchis par rapport à la rédaction.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il a raison. C'est pour cela que je parle de correction vis-à-vis des industriels. On ne peut pas se permettre de rédiger sur les mêmes arguments deux formulations différentes. C'est important.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Dans ce cas, vous pouvez rappeler.

Un chef de projet pour la HAS.- Sinon, c'est l'autre solution, c'est de revoir les deux.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Les *, c'est simple, c'est ASMR V, ce n'est pas forcément insuffisant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait. Écoutez, on va s'arrêter là. On va passer au vote. Le bureau, au départ, était favorable à l'alignement, c'est-à-dire SMR faible, pas d'ISP, ASMR V.

Mais, suite à la discussion, je vous laisse voter. Je vous propose pour le vote, soit SMRI, soit l'alignement. On parle vraiment d'alignement, c'est pour ça.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 14 voix pour l'alignement et 8 voix pour un SMRI.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, donc alignement. Etes-vous d'accord pour qu'on accepte sur table ? Personne ne s'y oppose, c'est bon.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

oxilodémiciline, 6

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