



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 février 2025

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.

Audition - Inscription - SPEVIGO 150 mg (Prévention du PPG de l'adulte et de l'adolescent) (spésolimab) (CT-21140)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à SPEVIGO. C'est une audition, on va faire entrer le laboratoire Boehringer.

(Marie Leprêtre, Arnaud Bresson, Bérengère Langellier et le Dr Pierre-André Becheval rejoignent la séance.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- C'est fait.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Messieurs et Mesdames de Boehringer. Merci de nous rejoindre pour l'audition concernant SPEVIGO qui va nous être présentée par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes précises de présentation, ensuite nous aurons 10 minutes précises de discussion.

Un chef de projet pour la HAS.- Nous recevons en audition le laboratoire Boehringer-Ingelheim pour la demande d'inscription de la spécialité SPEVIGO, le spésolimab 150 milligrammes en solution injectable en seringue préremplie pour une administration sous-cutanée, dans l'indication de la prévention des poussées de psoriasis pustuleux généralisé, chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans.

Avant de laisser la parole au laboratoire, je voulais vous préciser le contexte de cette audition. Pour rappel, SPEVIGO dispose d'une AMM dans le traitement des poussées de PPG chez l'adulte et plus récemment chez l'adolescent à partir de 12 ans. La commission avait considéré dans ses indications que le SMR était important, que l'ASMR était de niveau IV dans la prise en charge des poussées de psoriasis pustuleux généralisé de l'adolescent à partir de 12 ans, qui comprend les médicaments utilisés hors AMM : la cyclosporine, l'acitrétine, le méthotrexate, les anti-TNF alpha et les anti-interleukines.

Pour rappel, SPEVIGO a également obtenu une autorisation d'accès précoce post-AMM, dans la même indication, le 19 décembre, avec un périmètre plus restreint chez les patients présentant une maladie réfractaire, c'est-à-dire non répondeur, non éligible ou intolérant aux traitements actuellement disponibles.

Pour revenir aux éléments ayant motivé l'avis de la CT pour le droit commun, vous aviez considéré que SPEVIGO n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge de la prévention des poussées de PPG chez l'adulte et l'adolescent, qui comporte l'acitrétine, la cyclosporine, le méthotrexate et les traitements biologiques.

J'en ai fini avec mon introduction et je peux laisser la parole au laboratoire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. C'est à vous.

M^{me} LEPRETRE.- Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs de la Commission, bonjour. Je tenais tout d'abord à vous remercier pour le temps que vous nous accordez aujourd'hui pour cette audition de SPEVIGO 150 milligrammes dans la prévention des poussées de psoriasis pustuleux généralisé ou PPG. Je me présente, je suis la Directrice Prix et Commission de Transparence

Audition - Inscription - SPEVIGO 150 mg (Prévention du PPG de l'adulte et de l'adolescent) (spésolimab) (CT-21140)

Remboursement chez Boehringer Ingelheim. Je suis accompagnée de mon responsable, Arnaud Bresson, qui est Directeur Accès au Marché, ainsi que de Bérengère Langelier, qui est chef de groupe Thérapeutique inflammation immunologie au sein du laboratoire. Nous avons sollicité l'expertise du Docteur Pierre-André Becherel, qui est dermatologue à l'hôpital privé d'Antony et qui est Directeur scientifique de l'Observatoire des maladies cutanées chroniques et inflammatoires.

Comme vous l'avez très bien résumé, SPEVIGO a été développé avec deux formes différentes pour pouvoir prendre en charge un patient atteint d'un PPG dans l'entièreté de la phase de sa maladie. C'est ainsi qu'en 2023, vous avez pu évaluer SPEVIGO 450 milligrammes, administré par voie intraveineuse dans le traitement des poussées de PPG, sur la base des résultats d'une étude de phase II, versus placebo, qui s'appelle EFFISAYIL 1.

À cette époque, la Commission a octroyé à SPEVIGO 450 milligrammes un SMR important, une ASMR IV dans la prise en charge des poussées de PPG chez l'adulte. SPEVIGO 450 milligrammes est pris en charge sur la liste en sus depuis février 2024, après une période d'accès précoce. Cette indication a été élargie ensuite chez l'adolescent et à nouveau, un SMR important, une ASMR IV a été octroyée dans cette indication.

La forme de SPEVIGO qui fait l'objet de cette audition aujourd'hui, c'est SPEVIGO 150 milligrammes, administré par voie sous-cutanée, cette fois-ci dans la prévention des poussées de PPG chez l'adulte et chez l'adolescent. Cette indication repose également sur une étude de phase II versus placebo qui s'appelle EFFISAYIL 2.

Dans le projet d'avis du 11 décembre 2024, la Commission a reconnu que le besoin médical dans la prévention des poussées de PPG était non couvert et a octroyé à SPEVIGO 150 milligrammes un SMR important et une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique qui inclut méthotrexate, cyclosporine, acétate de tréhaline et un certain nombre de traitements biologiques. En parallèle, un accès précoce a été octroyé, comme vous l'avez très bien rappelé, chez les patients réfractaires dans la prévention des poussées de PPG.

Aujourd'hui, pour cette audition, nous sollicitons pour SPEVIGO 150 milligrammes une ASMR de niveau IV dans la prise en charge de la prévention des poussées de PPG chez l'adulte et l'adolescent, puisque nous considérons qu'il n'existe pas de comparateur validé pour SPEVIGO.

Sans plus attendre, je vais laisser la parole au Docteur Pierre-André Becherel, dont vous voyez les liens d'intérêts.

M. BECHEREL. - Merci. Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs de la Commission, sur ce schéma, vous avez vu le résumé à la fois du profil évolutif du psoriasis pustuleux généralisé et la problématique que pose cette maladie. Vous voyez des pics très importants qui témoignent des poussées, pour lesquelles le produit a déjà eu l'agrément et le remboursement. C'est sévère, c'est pour cela qu'il y a parfois des hospitalisations, notamment en réanimation ou dans une unité de soins continus, grevées d'un certain taux de mortalité, 2,6 % dans l'étude française récente, mais parfois jusqu'à 10 % dans des études notamment asiatiques.

Entre ces pics de poussées majeures, vous avez ces petits pics qui ont été entourés en orange et qui correspondent à des poussées subintrantes de la maladie. Ces petites poussées subintrantes sont responsables de l'altération majeure de la qualité de vie de ces patients. Il y a d'abord une fatigue, beaucoup de stress, beaucoup de douleurs articulaires comme pour le psoriasis classique qui viennent émailler l'évolution de la maladie. Cela entraîne des arrêts de travail d'ailleurs chez près de 4 patients sur 10, un suivi psychologique également souvent chez plus de 20 % des patients.

Et on ne sait pas exactement au bout de combien de temps en moyenne une nouvelle grosse poussée va se constituer. Il y a des facteurs déclencheurs qui sont connus, l'arrêt brutal d'une corticothérapie, des bêtabloqueurs, des sels de lithium par exemple, et le stress intense qui est de nouveau est un facteur de poussée qui est bien individualisé. Ce profil évolutif pose toute la problématique de la maladie.

Le besoin médical n'est pas couvert actuellement dans la prise en charge de la phase chronique de psoriasis pustuleux généralisé. De quoi dispose-t-on ? D'abord, avec l'AMM, il y a une seule molécule qui est le méthotrexate, qui a une AMM ancienne qui date d'il y a plus de 25 ans et dans laquelle le psoriasis pustuleux généralisé avait été rajouté en quelque sorte au psoriasis en plaques. Mais il n'y a aucune donnée actuellement, aucune démonstration, effectivement, qui montre le moindre intérêt du méthotrexate dans cette indication. D'ailleurs, cliniquement, on se rend compte que cela ne fonctionne pas.

La cyclosporine, qui avait eu un grade C dans les recommandations que nous avons faites au sein de la Société française de dermatologie en 2013. Elle est effectivement utilisable hors AMM. Le problème, c'est que dans les RCP même du produit, il est précisé qu'on ne peut pas l'utiliser sur plus de deux ans. Et quand on dit deux ans, c'est très généreux, car effectivement, les effets secondaires de ce médicament que ce soit l'intolérance digestive, les problèmes rénaux, les néphropathies d'hypertension, etc., font que généralement, on est obligé d'arrêter au bout de quelques mois. D'autant plus que ce sont des patients qui, vous l'avez vu, ont souvent des insuffisances rénales fonctionnelles un peu séquellaires de leur phase aiguë, il n'est donc pas très indiqué d'utiliser une molécule néphrotoxique chez des patients qui ont déjà une fonction rénale un peu fragile.

L'acitrétine est a priori le traitement physiopathologique, puisque c'est une molécule qui inhibe le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles. Elle a une AMM dans le psoriasis pustuleux palmo-plantaire. Mais pas dans le psoriasis pustuleux généralisé, qui est une entité différente, il n'y a là non plus aucune étude qui permet d'asseoir l'efficacité de ce produit avec, en outre, des risques notamment métaboliques via les lipides, des risques hépatiques qui sont là encore majorés chez les patients qui ont un psoriasis pustuleux généralisé.

Quand on va un peu plus loin dans les traitements de deuxième ligne, autrement dit les biothérapies, on a l'infliximab, qui est un anti-TNF injectable, c'est vrai. Il a une rapidité d'action plus importante que la voie sous-cutanée, mais il est totalement utilisé hors AMM. Il n'y a que des *case reports* dans la littérature, rien d'ailleurs, aucun projet de quelque industriel que ce soit qui commercialise ce type de produit pour le psoriasis pustuleux généralisé. De même que pour les nouvelles molécules anti-IL17, anti-IL23, pour lesquelles nous avons un

peu de données observationnelles, il n'y absolument aucune donnée cumulée d'efficacité, strictement aucune.

Par conséquent, il n'y avait aucun comparateur justifié face au SPEVIGO dans l'étude EFFISAYIL 2.

D'ailleurs, permettez-moi de vous remémorer effectivement la méthodologie des données essentielles de cette étude qui avait abouti à l'agrément du produit dès les poussées de la maladie. Je ne reviens pas sur EFFISAYIL 1, bien sûr, l'histoire est terminée. EFFISAYIL 2 est une étude classique avec escalade de doses, rapprochement des doses. Finalement, c'était la dose avec phase d'attaque à 600 milligrammes, plus 300 milligrammes toutes les quatre semaines qui avait été retenue.

Comme vous voyez sur la droite de cette diapositive, on dispose également d'une étude d'extension, EFFISAYIL ON, qui n'est pas terminée totalement, mais dont on dispose déjà des premières données. Elles nous permettent d'avoir une vision un peu plus précise, notamment sur l'efficacité et la tolérance de la molécule.

Maintenant, je vous rappelle les études d'efficacité avec simplement deux critères de jugement. Le critère de jugement principal à la gauche montre le délai de survenue de la première poussée de psoriasis pustuleux généralisé jusqu'à la semaine 48, qui était évidemment le critère essentiel du jugement du produit. Vous voyez que la différence est statistiquement très significative avec une réduction de 94 % des poussées. Vous voyez le delta très net entre le placebo et le SPEVIGO. Sur la partie droite, le critère de jugement secondaire clé était la proportion de patients cette fois-ci, qui avait au moins une poussée jusqu'à la semaine 48, en gris le placebo à droite, à gauche le spésolimab. Vous voyez que là aussi la réduction est significative, le delta est clair, il y a une différence de plus de 39 % effectivement entre les patients traités par placebo et ceux traités par spésolimab en termes de première poussée.

Nous allons voir maintenant le profil de tolérance qui n'apporte rien de particulier par rapport à ce qu'on connaissait de l'étude EFFISAYIL 1. Il n'y a aucun signal nouveau de vigilance qui se soit allumé. Il y a l'apparition de psoriasis paradoxaux, c'est souvent le cas, effectivement, avec les biothérapies, des infections des voies urinaires, des érythèmes au site d'injection, 10 % environ des effets indésirables graves, exactement le même taux que dans EFFISAYIL 1, qui ont conduit trois patients à arrêter le traitement dans le bras spésolimab.

Pour l'étude d'extension de l'étude EFFISAYIL ON, vous voyez qu'on retrouve les mêmes, des psoriasis paradoxaux, des infections des voies aériennes supérieures. On considérerait qu'il y avait également un taux des effets indésirables graves d'environ 8,7 %, cohérent avec les 10 % qui avaient été de l'étude randomisée EFFISAYIL 2, considérés comme étant liés au traitement à 17,4 % dans le groupe spésolimab. Autrement dit, le profil de tolérance était tout à fait conforme et cohérent à ce que nous savons déjà du produit.

Je vais résumer ce que nous avons discuté aujourd'hui avec les points qui me paraissent importants. Premièrement, pour la prévention des psoriasis pustuleux généralisés chez l'adulte, mais aussi chez l'adolescent à partir de 12 ans, le besoin médical, effectivement, est

non couvert actuellement. Les traitements de fonds qui sont utilisés, que ce soit avec AMM comme le méthotrexate, ou hors AMM comme tous ceux que je vous ai présentés, n'ont en aucune façon démontré leur efficacité dans la prévention des poussées. On n'a rien, aucune donnée.

Deuxièmement, le spésolimab a en plus l'intérêt de cibler spécifiquement la voie physiopathologique du psoriasis pustuleux généralisé, qui est la voie ciblage de l'IL36. C'est le premier traitement à avoir été évalué dans cette étude contrôlée. Il n'y a pas d'autres essais en cours. Par contre, il y a d'autres anti-IL36 qui sont en développement et qui viendront certainement sur ce terrain. Mais pour l'instant, c'est la seule molécule qui a été l'objet d'une étude randomisée.

Troisièmement, le spésolimab a démontré sa supériorité par rapport au placebo, ce que je voulais vous rappeler dans la phase chronique.

Enfin, quatrièmement, n'oublions pas que le spésolimab améliore le parcours de soins et la qualité de vie des patients en réduisant le nombre de poussées, dont je vous rappelle combien elles obèrent cette qualité de vie, combien elles provoquent du stress, avec les risques en plus d'avoir de nouvelles poussées aiguës, de nouvelles hospitalisations itératives, parfois en réanimation, en unité de soins intensifs, continus, avec tous les problèmes que cela pose, les coûts de santé générés, etc.

Voilà pour moi. Je vais repasser la parole au laboratoire et répondrai ensuite à toutes vos questions.

M^{me} LEPRETRE.- Je vous remercie pour votre attention et je renouvelle sur la base de la présentation du Docteur Becherel et du bénéfice démontré par SPEVIGO dans l'étude EFFISAYIL 2, notre sollicitation d'une ASMR-IV dans la prise en charge de la prévention des poussées de PPG pour SPEVIGO 150 milligrammes. Nous restons à votre entière disposition pour répondre à toutes vos questions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Vous avez en plus parfaitement respecté le temps. Je donne la parole à Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEA, membre de la CT.- Bonjour, merci beaucoup pour votre présentation. Je voudrais poser la question à mon confrère du jugement qu'il a concernant la cyclosporine, qui me paraît extrêmement dur. C'est un traitement qu'on prescrit dans les PT réfractaires, les néphropathies lupiques, dans certaines formes (*inaudible 1.19.10*) idiopathiques pour lesquelles on voit des taux de réponse qui sont extrêmement importants. Ce sont un *game changer* avec son mécanisme qui est extrêmement particulier, avec une tolérance qui permet fort heureusement la prise sur de nombreuses années, sinon on n'aurait pas pu faire de greffe d'organe. Je voulais réentendre son avis sur la cyclosporine. Je l'ai entendu dire qu'on ne pouvait pas exposer les patients plus de quelques mois sur un profil de tolérance.

M. BECHEREL.- Je comprends tout à fait votre question qui est actuellement très en vogue au sein de la communauté dermatologique. Le RCP de la cyclosporine, dans les AMM dermatologiques, c'est dans l'atopie et le psoriasis en plaque, le psoriasis pustuleux.

Effectivement, dans le RCP, il est précisé pas plus de deux ans à cause des risques d'accumulation d'effets secondaires, notamment rénaux, de néphropathie hypertensive. Actuellement, je reconnais que c'est une vision dermatologique des choses, pour vous donner une idée, la cyclosporine est par exemple actuellement à prescription obligatoire, dans la dermatite atopique, avant d'avoir accès aux biothérapies. Avant l'anti-IL4, anti-IL13 par exemple, il faut la cyclosporine, et il faut l'échec de la cyclosporine pour pouvoir avoir accès à ces molécules.

Il faut que vous sachiez, mais c'est un biais de vision de la cyclosporine, qu'actuellement il y a une discussion avec les autorités de santé pour supprimer cet accès obligatoire par la cyclosporine pour avoir accès aux biothérapies à cause des risques de toxicité sur les mois qui viennent chez ces patients. Je reconnais fondamentalement avec vous le grand intérêt de la cyclosporine et pour nous, dermatologues, cette molécule continue à apporter de grands bénéfices pour des psoriasis très sévères, des dermatites atopiques très étendues. En quelques jours, les patients sont blanchis et on les soulage très rapidement. C'est spectaculaire, c'est une molécule indispensable. C'est un traitement de l'urgence dans certaines pathologies, incontestablement.

Mais il est vrai que chez des patients qui sont particulièrement fragiles, notamment sur le plan métabolique et hydroélectrolytique, qui fait partie des complications des poussées aiguës et des causes de mortalité chez ces patients, on se rend compte qu'en pratique, ce sont des patients qui ne sont pas les mêmes que les patients transplantés, qui sont extrêmement contrôlés, qui sont monitorés en permanence avec leur taux de cyclosporine, etc., quand ils ont encore de tels traitements. C'est une molécule qui a une certaine toxicité rénale tout de même incontestable. Chez des patients qui font des insuffisances rénales fonctionnelles au cours des poussées aiguës de leur maladie, il nous apparaît difficile de pouvoir maintenir longtemps un tel traitement. Les RCP d'ailleurs le disent clairement.

Je vous rappelle que c'est une maladie chronique qui peut évoluer 10, 20, 30 ans. Prenons ce délai de deux ans que nous indiquent les RCP, ça laisse le champ ouvert effectivement pour les autres années. Que faire ?

M. Le Pr COCHAT, Président. - Je voulais intervenir aussi sur ce point. Je suis à la fois d'accord et pas d'accord. C'est vrai que c'est un produit dont on se sert *larga manu*, dont on s'est servi *larga manu*, pour lequel le danger le plus important vient de la durée de l'exposition, c'est probable. Mais aussi, et ça va dans le sens de ce que vous dites, la lourdeur de la surveillance. Si on veut surveiller correctement la fonction rénale des patients exposés chroniquement à la cyclosporine, c'est vrai que c'est un peu lourd et démesuré par rapport aux autres propositions.

Par ailleurs, je rajoute un autre point, mais peut-être que je me trompe, dites-le-moi. Il me semble que la cyclosporine n'est pas autorisée en dessous de l'âge de 16 ans dans cette indication.

M. BECHEREL. - Vous avez raison. L'AMM, aussi bien pour le psoriasis que pour la dermatite atopique, c'est au-delà de 16 ans.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. J'avais un commentaire ou une question à vous faire. Vous avez fait allusion aux données de qualité de vie. Vous pouvez revenir un peu sur la robustesse de la démonstration de la qualité de vie dans l'essai ?

M. BECHEREL.- Oui. Peut-être que l'on va repasser la parole dans ce cas au laboratoire qui va vous exposer plus précisément quelles sont les données dont nous disposons.

M^{me} LANGELLIER.- Je vais prendre la parole. Je suis chef de groupe thérapeutique. Dans l'essai EFFISAYIL 2, il faut savoir que ce sont des patients qui ont déjà un PPG chronique et qui n'étaient pas en poussée. Ils avaient déjà une qualité de vie détériorée avec le DQO. A la fin de l'essai, 48 semaines, on remarque que les patients du bras traité amélioraient leur qualité de vie. C'est descriptif, ce n'est pas le critère primaire puisque le critère primaire vous a été présenté. Ce sont des données descriptives.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Dominique Trégoures.

M^{me} Le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Bonjour et merci. Je voulais savoir, y a-t-il un effet rebond à l'arrêt du traitement ? Le traitement est-il envisagé au long cours, sachant que ce traitement s'adresse à des adolescents ? N'y a-t-il pas de risque de cancer suite à ces administrations répétées au bout d'un certain temps ?

M. BECHEREL.- C'est un traitement au long cours, bien sûr. C'est une maladie chronique, donc c'est parti pour des années de traitement. Pour l'instant, on a des données récentes, mais aucun cas de cancer n'a été rapporté, strictement aucun. Je dirais qu'on peut faire un parallèle avec le psoriasis en plaques qui, au fond, est traité par des anti-IL17, anti-IL23, et qui, eux, ont près de dix ans d'antériorité pour lesquels il n'y a aucun surrisque de cancer qui n'a été mis en évidence. Je ne parle pas des anti-TNF. Mais anti-IL17, anti-IL23, IL-36 et une autre cytokine qui est ciblée dans l'inflammation. A priori, sur le mode d'action de cette molécule, c'est vrai qu'il serait surprenant d'attendre à long terme un manque de vigilance immunitaire antitumorale et donc une augmentation des cancers. Cela n'a pas été montré jusqu'à présent. Pour l'avenir, le mode d'action du produit n'oblitére pas la fonction immunitaire de surveillance antitumorale.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Le chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, c'était pour apporter une précision sur les résultats de qualité de vie. Étant donné que dans la procédure hiérarchique, aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le deuxième critère de jugement secondaire hiérarchisé, le troisième et dernier critère était la qualité de vie via le score DLQI, l'analyse n'a pas pu être effectuée. Les résultats sont exploratoires.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est un peu ce qui me semblait. Patrick Niaudet.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Une remarque et une question. La remarque, c'est que la néphrotoxicité de la cyclosporine dépend énormément de la dose. Il y a des patients dans certaines pathologies qui sont très bien contrôlés avec des doses plus faibles et qui ne sont

pas néphrotoxiques, même à long terme, alors qu'effectivement, quand il y a des insuffisances rénales fonctionnelles, la cyclosporine peut être plus néphrotoxique.

La question concerne la présentation. Vous avez des seringues préremplies à 150 milligrammes. Or, les doses d'attaque, c'est je crois 900 milligrammes. Ça veut dire que vous imposez de nombreuses injections sous-cutanées. Envisagez-vous d'avoir des seringues préremplies avec des dosages plus importantes ?

M^{me} LEPRETRE.- Je peux prendre le point. Effectivement, comme vous l'avez très bien noté, on a des seringues de 150 milligrammes, et il y a des seringues de 300 milligrammes qui sont en cours. Il y a une demande d'extension d'indication qui a été déposée à l'EMA pour des seringues de 300 milligrammes.

M^{me} LANGELLIER.- Je voulais juste repréciser que la dose de charge, c'est 600 milligrammes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ça fera deux injections tout de même ?

M^{me} LEPRETRE.- En dose de charge, oui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Non. Merci beaucoup pour votre présentation et pour vos réponses à nos questions. Bonne fin de journée. Merci. Au revoir.

(Marie Leprêtre, Arnaud Bresson, Bérengère Langellier et le Dr Pierre-André Becherel quittent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je crois qu'on a abordé les points essentiels dans la discussion. C'est vrai que la discussion que nous avons eue au niveau du Bureau allait un peu dans le sens de leur demande d'une ASMR IV dans la mesure où il est vrai que les comparateurs dont on a parlé, qui nous ont été montrés ici, ont un assez faible niveau de preuve. C'est des grades B ou C dans les recommandations. Il y en a plusieurs qui sont hors AMM. Ce n'est pas un critère suffisant, mais c'est vrai que tout additionné, étant donné en plus de la quantité d'effets et malgré les éléments que l'on vient de discuter en termes de qualité de vie, la néphrotoxicité étant un autre sujet, le Bureau n'était pas opposé du tout à *upgrader* l'ASMR. Je ne vous cache pas qu'en réécoutant la présentation sous la réserve de ce qui était moins bien sur le plan méthodologique, comme justement la qualité de vie, personnellement je suis assez favorable à un *upgrade*.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Ce qui est dommage, Pierre, c'est qu'on a toujours l'impression que l'on est face à des patients incurables, ce qui n'est absolument pas l'expérience des collègues dermatologues. Discréditant toutes les molécules, parce que l'usage a validé la pratique sur l'observation des effets au lit du patient, je trouve cela dommage comme argumentaire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Surtout par rapport à ce que tu dis, et c'est pour cela que je pose la question, ce qui manque vraiment, c'est la qualité de vie. Même si l'on considère que c'est une maladie qui est d'une gravité tout de même pas comparable avec ce que l'on voit

d'habitude, ici, on a des données où la qualité de vie serait particulièrement pertinente, c'est sûr.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Aussi oui.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- La question est de savoir si l'on invalide les recommandations qu'a faites la Société des dermatologues ou pas. Parce que dans les recommandations de la société qui ont été revues il y a un an et demi ou deux ans, il y a tout de même des médicaments de première intention. Là, cela veut dire qu'on invalide et que finalement, on considère qu'aujourd'hui, c'est SPEVIGO qui faudra utiliser en première intention.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ça ne me choque pas du tout.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est la décision. Ce n'est pas ce que nous avait dit Bernard Guillot.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui. Au vu de la quantité d'effets plus la fragilité des comparateurs, personnellement, j'aurais à choisir entre SPEVIGO et la cyclosporine. Je prendrais SPEVIGO. Il me semble qu'en termes de tolérance. Je ne sais pas, je vous laisserai vos jugements. Mais justement par rapport à ce que tu viens de dire, Michel, remettre en cause la stratégie ne me choque pas. Pour moi ce n'est pas un argument pour ne pas revenir là-dessus. Catherine ?

M^{me} Le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui, c'est une question pour les 12 à 16 ans. Apparemment, les comparateurs n'étaient pas forcément indiqués sur cette tranche d'âge. Y a-t-il moyen de segmenter ou pas par rapport à l'ASMR ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- On peut toujours segmenter. Je ne sais pas si on peut segmenter au stade de l'audition réglementairement. Parce que l'audition est faite par rapport à une décision qu'on a prise sur une segmentation qui avait été prédéfinie. J'aurais envie de dire que non, j'aimerais l'avis de Charlotte là-dessus. Mais il me semble que revenir sur le découpage qu'on avait fait à ce stade ne me paraît pas adapté.

M. DIATTA pour la HAS.- Non, Pierre, je pense qu'il faut revenir sur l'indication précédente. Dans le traitement curatif, vous avez aligné l'adolescent sur l'adulte et les problématiques que vous évoquez là, ce sont les mêmes problématiques dans le traitement curatif parce que les CCP sont les mêmes. Vous êtes parti d'une ASMR V à une ASMR IV après avoir entendu aussi les experts de l'audition. La question qu'on se pose, c'est plus la cohérence des deux évaluations, c'est-à-dire que pour l'autre, vous avez accepté le fait que les CCP avaient un faible niveau de preuve, ce qui vous a conduit à les valoriser en termes d'ASMR au niveau IV. Là, c'est la même chose. Ce sont les mêmes CCP. Faut-il vraiment distinguer les deux situations en termes de niveau d'ASMR ? Il faut juste être cohérent entre les deux évaluations parce que les problématiques sont exactement les mêmes, il n'y a pas de différence.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai que les comparateurs stricto sensu, Catherine, ne sont pas les mêmes. Par contre, le fait de ramener à la population adulte les 12-18 ans, ça ne me

choque pas du tout sur ce type de médicaments. Il n'y a pas de spécificité adolescent, je dirais, ni pharmacocinétique, ni en termes de tolérance, ni en termes de croissance. Il y a effectivement l'histoire de l'autorisation de la cyclosporine qui est un peu différente. À mon avis, ce n'est pas un élément suffisant pour en faire un groupe à part. Patrick ?

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Oui, je me rappelais dans la transcription la remarque de Bernard Guillot. Il demande une ASMR IV versus placebo, ce qui me paraît bizarre. « Il est étrange de valoriser une ASMR simplement par rapport à un placebo, alors qu'il existe des traitements utilisés régulièrement pour les patients atteints de psoriasis pustuleux. Je suis un peu réservé concernant le traitement préventif dans les revendications du laboratoire. » C'est un rappel.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord, Patrick, mais eu égard à ça, c'est par rapport à la robustesse des comparateurs, justement, qui, comme je le disais, sont des grades B ou C. C'est ça ?

Un chef de projet pour la HAS.- Des grades C, oui. Si je peux vous permettre une remarque aussi par rapport à ce que vous avez voté précédemment dans le traitement des poussées, vous avez considéré que SPEVIGO était un traitement de première intention, ça voudrait dire que si un patient a une poussée, on le traite avec SPEVIGO et lorsque sa poussée est traitée, on le change de traitement et on le passerait sous cyclosporine. Je ne suis pas sûr que ce soit très cohérent en termes de stratégie thérapeutique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, ce serait logique de le laisser sous SPEVIGO C'est ce que tu veux dire ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi. Je propose qu'on revote. Plutôt que de faire maintien, pas maintien, autant passer directement au niveau d'ASMR, comme il n'y a que l'ASMR sur lequel la discussion porte, je vous propose de vous reprononcer sur l'ASMR, et pour rappel, l'ASMR initiale était de V, et la demande du laboratoire de IV.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants, 10 pour l'ASMR V, 11 pour l'ASMR IV.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien.